

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1972 - N° 5

LA MALADIE DE DUBIN-JOHNSON
à propos d'une observation

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 3 Mai 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Raymond BURDIN

né le 7 Septembre 1946

à LYON (2°)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552624_0020

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1972 - N°

LA MALADIE DE DUBIN-JOHNSON

à propos d'une observation

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 3 Mai 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Raymond BURDIN

né le 7 Septembre 1946

à LYON (2°)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

- Président de l'Université : J. BOIDIN

- Premier Vice-Président : R. TOURAINÉ

- Secrétaire Général : M. P. IZAUTE

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université Médecine

Grange-Blanche - Directeur : Professeur GERMAIN D.

Alexis-Carrel - Directeur : Professeur GIROD C.

Sud-Ouest - Directeur : Professeur TOLOT F.

Lyon-Nord - Directeur : Professeur BERTOYE A.

Biologie Humaine - Directeur : Docteur CZYBA R. (Maitre de Conférences
agrégré)

Technique de réadaptation - Directeur : Professeur MOUNIER-KUHN P.

Sciences Pharmaceutiques - Directeur : M. CARRAZ M. (Maitre de Conférences
agrégré)

Sciences odontologiques - Directeur : Docteur VINCENT R.

Institut Régional d'Education Physique et Sportive -
Directeur : Professeur GUILLET R.

Mathématiques - Directeur : Doyen BRACONNIER

Physique - Directeur : Professeur DUFAY

Chimie et Biochimie - Directeur : Professeur GAUTHERON

Sciences de la Nature - Directeur : Professeur DAVID L.

Biodynamique et Psychopédagogie - Directeur : Professeur CHANEL J.

Institut universitaire de technologie n° 1 - Directeur : Pr. FEUVRAIS L.

Institut universitaire de technologie n° 2 - Directeur : Pr. GALLET,
Directeur ENSAM

Observatoire - Directeur : Professeur BIGAY J.H.

Physique nucléaire - Directeur : Professeur SARRAZIN A.

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT DE L'U.E.R. ALEXIS CARREL

(Collège A)

1er Cycle :

Anatomie - M. le Professeur BOUCHET Alain
Biologie - M. le Professeur GIROD Christian
Chimie-Biochimie - M. le Professeur COLOBERT Louis
M. NOFRE Cl., Maitre de Conférences Agrégé
Histologie-Embryologie - M. le Professeur GIROD Christian
Mathématiques et Statistiques - M. SITE Jean, Maitre de Conférences Agrégé
Physiologie - M. PELLET Michel, Maitre de Conférences Agrégé
Physique - Biophysique - M. le Professeur BERGER Michel
Psychologie médicale - M. GUYOTAT Jean, Maitre de Conférences Agrégé
Sciences Sociales et Economie médicale - M. le Professeur ROCHE Louis

2ème Cycle :

Anatomie pathologique - M. le Professeur TOMMASI Michel
M. LOIRE Robert, Maitre de Conférences Agrégé
Bactériologie - M. FLEURETTE Jean, Maitre de Conférences Agrégé
Cardiologie - M. le Professeur FROMENT Roger
M. le Professeur GONIN André
M. le Professeur MARET Gilbert
Chirurgie digestive - M. le Professeur GOINARD Pierre
Chirurgie générale - M. le Professeur LIARAS Henri
M. DESCOTES Jacques, Maitre de Conférences Agrégé
Chirurgie infantile - M. DAUDET Maurice, Maitre de Conférences Agrégé
Chirurgie osseuse et orthopédique - M. le Professeur DE MOURGUES Georges
M. COMTET Jacques, Maitre de Conférences Agrégé
Dermatologie - M. MOULIN Georges, Maitre de Conférences Agrégé
Endocrinologie - M. le Professeur MORNEX René
Gastro-entérologie - M. BEL André, Maitre de Conférences Agrégé
Génétique générale - M. HERMIER Michel, Maitre de Conférences Agrégé
Gynécologie - M. X
Hémodiologie - M. MOREL Pierre, Maitre de Conférences Agrégé
Hygiène - M. SEPETJIAN Maurice, Maitre de Conférences Agrégé
Maladies infectieuses - M. GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Maladies du sang - M. le Professeur REVOL Louis
Médecine expérimentale - M. le Professeur MORNEX René
Médecine légale - M. le Professeur ROCHE Louis
Médecine du Travail - M. le Professeur BOURRET Jacques
Néphrologie - M. FRANCOIS Bernard, Maitre de Conférences Agrégé
Neuro-chirurgie - M. le Professeur MANSUY Louis
Neurologie - M. le Professeur DEVIC Michel
M. AIMARD Gilbert, Maitre de Conférences Agrégé

Obstétrique - M. GARMIER René, Agrégé
Ophtalmologie - M. PAUPERT-RAVAULT Maurice, Maitre de Conférences Agrégé
Oto-Rhino-Laryngologie - M. le Professeur MOUNIER-KUHN Pierre
Parasitologie - M. X
Pédiatrie - M. le Professeur FRANCOIS René
Pharmacologie - M. X
Pneumo-Phtisiologie - M. TOURAIN Roger, Maitre de Conférences Agrégé
Psychologie - M. GUYOTAT Jean, Maitre de Conférences Agrégé
Radiologie - M. BUFFARD Pierre, Maitre de Conférences Agrégé
 M. CHOLLAT Louis, Maitre de Conférences Agrégé
Rhumatologie - M. MEUNIER Pierre, Maitre de Conférences Agrégé
Séméiologie chirurgicale - M. le Professeur FRANILLON Jacques
 M. VIGNAL Jacques, Maitre de Conférences Agrégé
Séméiologie médicale - M. VIALA Jean-Jacques, Maitre de Conférences Agrégé
Stomatologie - M. le Professeur FREIDEL Charles
Urgence-Réanimation - M. DELEUZE Raymond, Maitre de Conférences Agrégé
 Mme ESTANOVE Suzanne, Maitre de Conférences Agrégé
Urologie - M. CIBERT Jacques, Maitre de Conférences Agrégé

A MES PARENTS

Ce travail leur est tout spécialement dédié.
Avec tout mon amour filial et ma reconnaissance.

A RENEE

Avec mon amour

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur LEVRAT

Il nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre Jury.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expres-
sion de notre très vive et respectueuse
reconnaissance.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur LAMBERT
Maitre de Conférences Agrégé

Nous le remercions de l'amabilité avec
laquelle il a bien voulu accepter d'être
notre juge.

Monsieur le Docteur SALLE
Maitre de Conférences Agrégé

Nous le remercions pour l'accueil bienveil-
lant qu'il nous a réservé et pour les conseils
qu'il a bien voulu nous prodiguer.
Qu'il veuille bien croire en nos sentiments
respectueux et reconnaissants.

Monsieur le Docteur LOIRE
Maitre de conférences Agrégé

Nous lui sommes très reconnaissants d'avoir
bien voulu accepter de faire partie de notre
Jury de thèse.

A NOS MAITRES DE L'HOPITAL DE ROANNE

Monsieur le Docteur VOLLE
Médecin- Chef de Service

Il nous a inspiré ce travail et nous a aidé tout au long de sa réalisation en nous réservant à chaque fois un accueil chaleureux. Durant le semestre passé dans son service, nous avons pu apprécier ses hautes qualités médicales et son grand sens humain.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur FRAIROT
Médecin-Assistant

Son aide inlassable nous a été précieuse.
Il nous a toujours accueilli avec bienveillance.
Qu'il trouve ici l'expression de nos sentiments respectueux.

I N T R O D U C T I O N

=====

I - HISTORIQUE

En 1954, aux U.S.A., une nouvelle maladie hépatique était décrite indépendamment par deux équipes de chercheurs : DUBIN et JOHNSON (33) d'une part, SPRINZ et NELSON (71) de l'autre, sous les termes respectifs de "chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells" et "persistent non hemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome-like pigment in liver cells".

En 1958, DUBIN (34) répertoriait 50 cas de cette entité et dressait un tableau clinique, enrichi en 1960 par la découverte de l'anomalie de la courbe d'épuration de la B.S.P.

Depuis cette date, les problèmes posés par cette maladie ont tenu dans la signification des signes biologiques, la nature du pigment et la pathogénie de l'ictère. Ces problèmes ne sont pas encore actuellement résolus mais se clarifient au fur et à mesure que notre connaissance du métabolisme hépatique s'approfondit. Aussi, nous allons rappeler le métabolisme de la bilirubine tel que nous le connaissons actuellement, ce qui nous permettra de situer la maladie de DUBIN-JOHNSON.

II - METABOLISME DE LA BILIRUBINE

A/ Sources chimiques

- La source chimique principale de la bilirubine est l'hémoglobine. La synthèse de cette dernière se fait dans la moëlle osseuse et elle est composée de la globine formée elle-même de 4 chaînes polypeptidiques

portant chacune un groupement prosthétique, l'hème. Après 120 jours d'activité en moyenne, les globules rouges meurent et leur lyse se fait dans la rate, les cellules de Kupffer du foie et d'une façon générale dans tous les éléments du système réticulo-endothélial.

Dans un premier temps, l'hémoglobine se transforme en méthémoglobine qui ne diffère de la précédente que par le caractère ferrique trivalent au lieu de ferreux bivalent du fer héminique. Cette méthémoglobine se transforme ensuite en choléglobine par ouverture du cycle tétrapyrrolique de l'hème, ce dernier restant attaché à la globine. Au stade suivant la globine, détachée du groupement prosthétique, rejoindra le métabolisme protéique général, le cycle tétrapyrrolique ouvert perdra son atome de fer pour devenir la biliverdine, véritable protoporphyrine "ouverte" faite de 4 noyaux pyrrol en ligne tandis que le fer capté par la sidérophylle sera récupéré et stocké dans les organes de dépôt. Une réduction enzymatique ultérieure donnera la bilirubine.

La source hémoglobinique de la bilirubine est prédominante mais non pas exclusive et elle est estimée actuellement à 80 % environ.

- 15 à 20 % de la bilirubine proviennent des "ratés" de l'érythropoïèse soit que la synthèse médullaire d'hémoglobine soit trop élevée par rapport à la production d'hématies soit que certains érythroblastes ou hématies subissent une destruction intra-médullaire avant de gagner le sang périphérique.

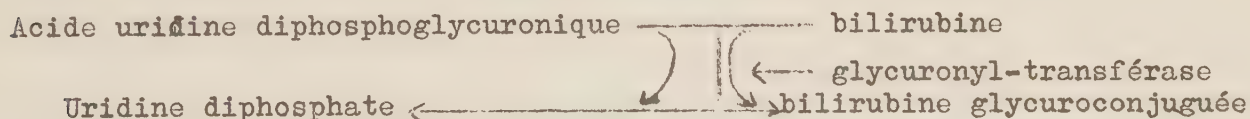
- Il reste enfin un pourcentage beaucoup plus faible (moins de 5 %) de bilirubine d'origine extra-érythropoïétique dont une partie au moins serait de fabrication hépatique ; cette bilirubine proviendrait des porphyrines non hémoglobaniques : cytochromes, catalases, myoglobine, etc....

La localisation géographique de cette bilirubinogénèse est vaste. Tout le système réticulo-histiocytaire après érythrophagocytose est capable de produire la bilirubine. Néanmoins physiologiquement le siège privilégié reste la moëlle osseuse et plus accessoirement la rate et le foie.

B/ Devenir de cette bilirubine

La bilirubine ainsi formée est alors libérée dans le sang. Véhiculée dans la grande circulation, elle n'a pas encore traversé la barrière hépatique. Elle n'a donc pas subi de transformation d'où son nom de bilirubine libre. Elle est insoluble dans l'eau, maintenue dans le plasma en pseudo-solution sous forme d'un complexe avec l'albumine, soluble par contre dans les graisses : du fait de cette propriété, elle a tendance à se fixer sur les lipides notamment au niveau du système nerveux central pouvant créer, quand elle existe en excès, des lésions cérébrales. Ces ictères nucléaires en phase néo-natale apparaissent quand le taux de bilirubine libre atteint ou dépasse 20 mg %. Il convient d'insister sur le rôle de facteurs favorisants avec surtout et principalement l'anoxie néo-natale mais aussi l'acidose et les stress. Ces facteurs peuvent déclencher un ictère nucléaire alors que le taux de bilirubine est 15 mg %.

Dans un second temps, cette bilirubine libre est captée par les cellules parenchymateuses hépatiques. Comme beaucoup d'autres substances, elle y subit une transformation à visée détoxifiante. Cette transformation est avant tout une glycuco-conjugaison selon le processus suivant :



Les composés ainsi formés sont mono et diglycuroconjugués. Une partie de la conjugaison de la bilirubine n'est pas une glycuro-conjugaison. En effet, dans la bile à côté des dérivés glycuro-conjugués il existe une certaine proportion de sulfo-conjugués.

Enfin, la glycuro-conjugaison en dehors du foie est certaine, notamment au niveau du rein. BOLMAN, cité par FAUVERT (37), chez le chien après hépatectomie totale, a constaté la présence dans le sérum de l'animal de bilirubine glycuro-conjuguée. Il ne s'agit que de forme monoglycuro-conjuguée. La conjugaison extra-hépatique est donc imparfaite et semble-t-il peu importante.

Cette seconde forme est appelée bilirubine conjuguée. Ses propriétés sont quelque peu différentes de la forme libre : elle est en effet insoluble dans les lipides et soluble dans l'eau.

Une fois conjuguée, la bilirubine ne repasse pas dans le sang, mais elle est directement excrétée par la cellule hépatique dans les voies biliaires (capillicules intra-trabéculaires, canalicules des espaces, porte puis canaux biliaires extra-hépatiques) simultanément à d'autres produits dont l'ensemble constitue la bile. Elle s'oxyde facilement en un pigment vert, la biliverdine qui donne sa couleur à la bile. Elle est alors excrétée dans le tube digestif au niveau du duodénum. Dans l'intestin, elle est transformée sous l'action des bactéries intestinales en urobilinogène et stercobilinogène. Une partie de ces deux pigments est éliminée dans les fèces sous formes d'urobiline et de stercobiline tandis que l'autre partie est réabsorbée par la muqueuse intestinale. Le destin de cette dernière portion est alors double ; pour une part, élimination dans les urines à l'état d'urobiline, pour l'autre part, captation par le foie pour redonner de la bilirubine fermentant ainsi le cycle entéro-hépatique.

Au total, il existe donc deux bilirubines, l'une libre, l'autre conjuguée, dont les destins doivent être dissociés.

C/ Dosage de ces deux bilirubines

La méthode de dosage de ces bilirubines fut découverte en 1917 par HYMANS VAN DEN BERGH. Elle repose sur une réaction colorée de diazotation ; la réaction indirecte dose la bilirubine libre (ancienne bilirubine indirecte), la réaction directe la bilirubine conjuguée (ancienne bilirubine directe).

Chez le sujet normal, il existe dans le sérum :

6 mg ‰ de bilirubine $\pm$ 2 à 3 mg ‰

Toute la bilirubine est à l'état libre non conjuguée. Il n'existe pas de bilirubine conjuguée dans le sérum du sujet normal, tout au plus peut-on admettre des traces infimes de cette dernière forme.

Les deux bilirubines ont été isolées par chromatographie dès 1953 par COLE et LATHE cités par CHATAING (27). Ces mêmes auteurs avec BILLING en 1954 montrent que la bilirubine conjuguée est faite en réalité de deux pigments I et II, pigments instables et difficiles à analyser. Cette instabilité rend préférable l'étude des azo-dérivés A et B.

Au cours de la diazo-réaction de VAN den BERGH la molécule de bilirubine se scinde en deux molécules d'azo-pigment dipyrrolique ; la bilirubine libre serait formée de deux molécules d'azo-pigment A, le pigment I d'une molécule d'azo-pigment A et d'une molécule d'azo-pigment B et le pigment II de deux molécules d'azo-pigment B.

L'azo-pigment B est formé de l'azo-pigment A et de l'acide glycuronique. Ainsi le pigment II serait la forme diglycuronide et le pigment I la forme monoglycuronide ou plus vraisemblablement un complexe formé de bilirubine libre et de bilirubine conjuguée.

D / Conséquences physio-pathologiques

Schématiquement, trois types de variations du taux de la bilirubine peuvent être isolés : augmentation isolée ou prédominante de la bilirubine libre dont le taux varie de 80 à 100 % de la bilirubine totale, augmentation isolée ou prédominante de la bilirubine conjuguée (taux entre 80 et 100 %) et augmentation mixte des bilirubines en proportion variable. C'est dans ce dernier groupe que se range l'ictère chronique idiopathique ou maladie de DUBIN -JOHNSON.

Nous avons eu personnellement l'occasion d'en observer un cas au Centre hospitalier de Roanne dans le service de M. le Docteur VOLLE. Ce fut le point de départ de notre travail.

III - PLAN DE L'OUVRAGE

Notre thèse se divisera en trois grands chapitres. Dans un premier temps, nous dresserons le tableau clinique, biologique et anatomique de la maladie avant d'envisager les problèmes de diagnostic différentiel. Nous terminerons notre étude par un essai d'approche pathogénique de cet ictère, pathogénie encore très obscure et qui soulève de nombreuses discussions.

O B S E R V A T I O N

=====

M. GH..... Lachcène, 40 ans, marié, père de trois enfants en bonne sante, originaire de Sétif en Algérie, vit en France depuis 1956 et parle très mal le français de sorte que les renseignements anamnestiques sont pratiquement inexistants.

Il rentre le 18 avril 1970 dans le service de chirurgie du Docteur CHATTOT pour un syndrome abdominal péritonéal, qui semble à première vue d'origine appendiculaire : en effet, il présente une contracture généralisée avec le maximum de signes qui semblent indiquer le Mac BURNEY.

A l'intervention, découverte d'un appendice sain et d'une péritonite évidente dont l'origine est une perforation d'ulcère du bulbe duodéal. Par la laparotomie médiane sous ombilicale, le chirurgien aperçoit un foie uniformément noir, mais étant donné la grande quantité de liquide bilieux envahissant le péritoine, il se contente de l'enfouissement habituel et ne pratique pas de biopsie hépatique avant de refermer.

Après des suites opératoires marquées par deux clochers fébriles le jour même de l'opération et le 25 avril, apparait un ictère qui fait pratiquer les examens suivants :

Fer sérique : 67 microgrammes pour 100 cm³ de sérum

Transaminases : SGOT 10 unités

SGPT 10 unités

Phosphatases alcalines : 4,8 unités Bodansky

Protéines sanguines totales : 65 g.

Sérum albumine : 38 g.

Globulines : 27 g.

Rapport S/G 1,40

Tests de floculation : Mac Lagan positif

Rouge colloïdal positif

Gammaglobulines augmentées

Bilirubine totale : 125 mgr

Bilirubine libre 30 mgr. par l. (24 %)

Bilirubine conjuguée 95 mgr par l. (76 %)

Cholestérol : 2,20 g/l

Prothrombine : 52 % (le malade est sous anti-coagulant)

Numération et formule sanguines normales

Ionogramme normal.

Devant la persistance de cet ictère bien supporté, le malade est muté dans le service de médecine du Docteur VOLLE le 12 mai. Devant la conservation de l'état général et un examen clinique absolument pauvre puisqu'il ne reste plus maintenant qu'un subictère conjonctival et une hépatomégalie sans prurit, le bilan hépatique est repris pour tenter de préciser la nature de cet ictère.

Transaminases SGOT : 30 unités

SGPT : 15 unités

Phosphatases alcalines : 2,7 unités Bodansky

Protéines sanguines totales : 75 g.

Sérum albumine 43 g.

Globulines : 32 g.

Rapport S/G : 1,35

Electrophorèse : Albumine : 50 %

Globulines : 50 % dont α_1 : 6 %

α_2 : 14 %

beta : 11 %

gamma : 19 %

Tests de floculation : Mac Lagan opacifié

Rouge colloïdal négatif

Gammaglobulines augmentées

Bilirubine totale : 21 mgr/L

Bilirubine libre : 1 mgr/L

Bilirubine conjuguée : 20 mgr/L

Cholestérol : 2,40 gr/L

Prothrombine : 68 % (il est encore sous anti-coagulant)

Dans les urines : Absence d'urobilinogène et d'urobiline

La recherche de mélanine est négative à deux reprises.

Myélogramme : pratiqué le 23 mai, il montre une moëlle riche dans laquelle on remarque une augmentation de la série érythroblastique que l'on peut chiffrer à 45 % environ : érythroblastes à tous les stades avec cependant une augmentation des formes jeunes. L'aspect est normal dans la série granulocytaire proportionnellement abaissée avec une légère eosinophilie. On note également l'augmentation du nombre des mégacaryocytes et une plasmocytose à 8 %.

En conclusion, aspect de moëlle réactionnelle.

Bilan d'hémolyse.

Hémoglobine plasmatique : 10 mgr %.

Hématocrite : 45 %

Réticulocytes : 1 %

Bilirubinémie : 38 mgr/l dont bilirubine libre : 10 mgr/L

bilirubine conjuguée : 28 mgr/L

Résistance globulaire osmotique :

Hémolyse initiale à 5

Hémolyse totale à 4

Hémolyse moyenne à 4,5

Résistance mécanique : 4 % d'hémolyse normale

Résistance acide : test de Grosby négatif

Tests immunologique : test de Coombs direct avec réactif polyvalent :
large spectre négatif

avec réactif anti-gamme G
négatif

avec réactif anti-complément
négatif

Tests métaboliques : Glutathion réduit : 63 mgr %
Stabilité du SGH : 54 mgr %
Pyruvate kinase : activité normale
Activité de la G6PDH : normale

Electrophorèse de l'hémoglobine en tampon acide : normale

En conclusion : Bilan d'hémolyse négatif

Bilan de coagulation.

Temps de saignement : 1 mn 30

Temps de coagulation : initial 8 mn 30

total 11 mn 30

Ventouse très légèrement positive

Rétraction du caillot satisfaisante

Temps de Howell : coagulation en 2 mn pour un témoin de 2 mn

Test de tolérance à l'héparine : coagulation en 12 mn pour un sujet
de 12 mn

Numération des plaquettes : 130 000

Etude de l'athromboplastino-formation : consommation de la prothrombine
bonne

Temps de Kaolin : coagulation en 40 sec. pour un témoin de 40 sec.

Etude des facteurs prothrombiniques :

Taux de prothrombine (temps de Quick) : 63 %

Dosage différentiel : prothrombine vraie : 40 %

accélélerine : 80 %

convertine : 75 %

Etude de la fibrino-formation

Temps de thrombine : coagulation en 31 sec. pour un témoin de 30 sec.

Dosage du fibrinogène : 3,5 gr/L

Thromboélastogramme : courbe normale $r = 17 \text{ mm}$

$k = 7 \text{ mm}$

$\text{emx} = 170 \text{ mm}$

Donc bilan de coagulation normal, hormis la prothrombine qui reste basse malgré l'arrêt des anti-coagulants et même après l'administration de vitamine K 1.

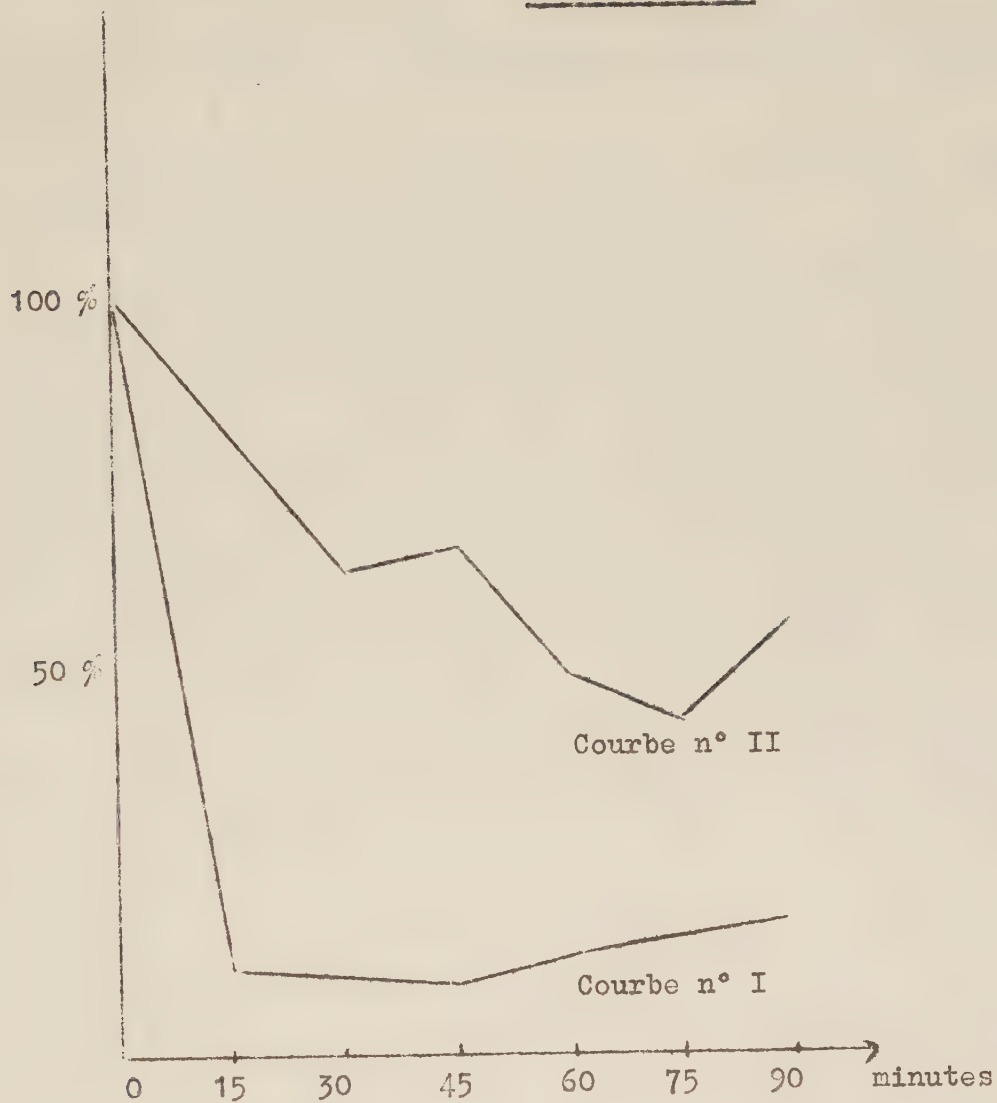
Une immuno-électrophorèse a été effectuée selon la micro-méthode de Scheidegger comparativement à un mélange de sérums normaux. Les immun sérums suivants ont été utilisés : anti-sérums humains totaux IP 735 et 742 et anti-sérums spécifiques anti IgA, IgG et IgM du CTS de Roanne. La seule anomalie constatée est une nette augmentation de la courbe des précipitations de l'IgM qui apparait très nettement aussi bien avec les anti-sérums totaux qu'avec les anti-sérums spécifiques. Les autres immunoglobulines sont normalement révélées.

L'épreuve à la BSP est pratiquée à deux reprises avec des dosages tardifs ce qui nous fournit les chiffres suivants :

Courbe I	15 mn	: 11 %	Courbe n° II	15 mn	: 82 %
	45 mn	: 9 %		30 mn	: 64 %
	60 mn	: 13 %		45 mn	: 67 %
	75 mn	: 15 %		60 mn	: 50 %
	90 mn	: 17 %		75 mn	: 44 %
				90 mn	: 58 %

Le test à la BSP nous a fait suspecter la maladie de DUBIN-JOHNSON qui allait être confirmée par un dernier examen.

EPURATION BSP



Le bilan est complété par une ponction-biopsie du foie à l'aiguille de Manguini selon la technique classique.

L'examen qui a eu lieu au laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté de Médecine de LYON (Docteur LOIRE) révèle les résultats suivants :

"Macroscopiquement le fragment prélevé est d'ailleurs extrêmement noirâtre et déjà en lui-même significatif.

"Sur le plan microscopique tous les hépatocytes examinés sont de taille relativement volumineuse, présentant une surcharge très abondante par un pigment formant des mottes de grosseur moyenne brun noirâtre. Le pigment a la coloration spéciale du pigment biliaire, mais on doit faire des colorations spéciales pour essayer d'établir sa nature précise. Ultérieurement, il s'avère que les affinités tinctoriales du pigment hépatique de même que la topographie centro-lobulaire prédominante sont compatibles avec le diagnostic de maladie de DUBIN-JOHNSON".

Au terme de ce bilan, le diagnostic de maladie de DUBIN-JOHNSON est porté et le malade sort de l'hôpital. Nous n'avons pas pu revoir récemment ce sujet.

C H A P I T R E I
=====

TABLEAU CLINIQUE - BIOLOGIQUE et ANATOMIQUE DE LA MALADIE DE
DUBIN-JOHNSON

I - ETIOLOGIE

1/ Fréquence

La fréquence de cette maladie est mal connue. En 1956, DUBIN trouve 23 cas de cette maladie dans le "Registry of Hépatie Pathology" pour 8 000 cas de maladies hépatiques étudiées par biopsie, ce qui représente un pourcentage légèrement inférieur à 3 pour mille. Le fait qu'en 1958, soit 4 ans après cette description princeps, DUBIN ait pu répertorier 50 cas est un argument en faveur du fait que bien que rare, cette maladie n'est pas exceptionnelle. De plus la fréquence est certainement sous-estimée car souvent le diagnostic n'est pas fait lors d'épisodes ictériques antérieurs, ce qui s'est produit dans de nombreux cas. Actuellement un peu plus de 100 cas de maladie de DUBIN-JOHNSON ont été publiés dont une dizaine d'observations françaises.

2/ Sexe

Au début de la publication le sexe masculin était nettement prédominant. En effet, DUBIN, dans sa revue de 50 cas trouve 41 hommes pour 9 femmes, mais les cas étudiés provenaient principalement des forces armées américaines, ce qui explique la disproportion en faveur du sexe masculin. Cette prédominance s'atténue au fur et à mesure que le nombre des publications augmente. D'autre part ces dernières sont trop peu nombreuses pour permettre d'en tirer une conclusion valable.

3/ Distribution ethnique et géographique

Cette affection a été décrite dans toutes les races et sur tous les continents. Cependant les cas d'ictères chroniques idiopathiques paraissent exceptionnellement nombreux en Israël et en particulier chez les Juifs d'origine persane (12 cas rapportés par ASKIRELLI (6) dont 5 sont d'origine persane). Notre malade vient d'Afrique du Nord et réside en France depuis 15 ans.

4/ Facteur familial

Il existe un facteur familial assez marqué et souvent la notion d'ictère est retrouvée chez les ascendants et les collatéraux (travaux de BLANCK (10). Ce facteur est estimé à 30 % des cas, ce qui plaide en faveur d'une origine héréditaire de l'affection. La tare semble être transmise par les hommes. Nous n'avons pas pu dans notre observation pratiquer une enquête génétique sur les ascendants et les trois enfants de notre sujet.

II - CLINIQUE

1/ Age de début

La maladie peut débuter à tout âge, mais le plus souvent elle se manifeste chez le sujet jeune. Nous pouvons dire que la moitié des cas débute à la naissance ou lors de la puberté. A l'âge de 20 ans, deux tiers des sujets ont déjà été notés comme ictériques et dans 90 % des cas, les premiers troubles sont apparus avant l'âge de 30 ans. C'est donc principalement une maladie de l'enfant et de l'adulte jeune. A l'inverse, une latence très longue est possible : PERREAU (64) a rapporté une observation avec apparition du premier ictère à 71 ans, CAMPBELL (19) a publié trois cas avec début de la maladie à 68, 72 et 76 ans. Une statistique plus précise de l'âge de début de la maladie est aléatoire, car souvent, comme nous le verrons plus loin, la symptomatologie est très discrète et la maladie découverte lors d'un examen systématique ou lors d'une poussée ictérique plus intense. Chez notre sujet, le premier et seul ictère est survenu à l'âge de 40 ans à l'occasion d'une intervention chirurgicale. Il ne semble pas qu'il ait eu, dans les années antérieures, de poussée ictérique

2/ Signes fonctionnels

Ils sont variables d'un sujet à l'autre. Le début de la maladie peut se présenter sous trois aspects :

- . Installation progressive et insidieuse passant facilement inaperçue

- . Début aigu avec fièvre simulant une hépatite virale.

- . Ictère survenant durant quelque autre maladie ou lors d'un stress important ; ces affections agissent comme facteur occasionnel et déclenchent une première poussée ictérique. L'installation progressive représente le mode de début le plus fréquent.

La symptomatologie est très réduite et l'ictère en constitue l'élément essentiel. Il s'agit en général d'un subictère permanent présentant des poussées franches plus ou moins éloignées.

Des signes accompagnateurs sont présents dans 75 à 80 % des cas ; ils sont plus intenses lors du début de l'ictère franc ou lors d'une poussée ictérique. Ils sont très variés : douleurs abdominales diffuses ou localisées dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen où elles peuvent prendre l'allure aigue et franche d'une crise de colique hépatique sans lithiase vésiculaire associée. L'asthénie très fréquente, l'anorexie, un syndrome dyspeptique avec nausées et vomissement sont assez courants. Plus rarement on note l'apparition d'une diarrhée, de céphalées et de prurit. L'association du prurit, d'un ictère franc et de douleurs sous-costales droites simulent parfaitement le tableau d'un ictère mécanique d'autant plus que des selles décolorées sont parfois notées. Les urines sont foncées dans 50 % des cas

Dans notre observation, tout se limitait à un ictère. Il n'existait aucun de ces signes accompagnateurs que nous venons de décrire. L'ictère a d'ailleurs rapidement régressé pour ne laisser subsister qu'un subictère conjonctival, lui aussi rapidement régressif.

3/ Signes d'examen

L'examen clinique note la présence de l'ictère soit franc, soit très discret, limité à un simple subictère conjonctival. L'ictère peut manquer cliniquement en période de rémission de la maladie. L'hépatomégalie présente chez notre malade est de constatation facultative, débordant quand elle existe le rebord costal de 1 à 4 travers de doigt. Elle est ferme, lisse, à bord arrondi et souvent sensible à la pression. Une splénomégalie est plus rare. Dans les cas d'un prurit intense, des lésions de grattage peuvent apparaître mais c'est l'exception.

4/ Evolution

L'évolution de l'ictère est chronique. Il peut disparaître au bout d'un certain temps, mais le plus souvent il persiste sous la forme d'un subictère permanent, pouvant présenter quelques poussées franches séparées par des périodes de rémission plus ou moins longues. En général, en période de rémission, l'ictère est asymptomatique et le sujet peut mener une vie normale. L'évolution reste dans la règle bénigne.

5/ Rôle des affections intercurrentes

Le rôle des affections intercurrentes dans le déclenchement ou l'aggravation d'une poussée ictérique mérite une mention spéciale. L'ictère peut être hâté ou aggravé par des affections très variées telles que puberté, grossesse, infection respiratoire, surmenage physique, alcoolisme, troubles psychiques à type d'anxiété, maladies infectieuses (scarlatine, mononucléose infectieuse, typhoïde....). Toutes ces affections représentent des stress pour l'organisme.

Pendant la grossesse, l'ictère augmente progressivement d'intensité atteignant son acmé au cours du troisième trimestre, pour s'atténuer ou disparaître complètement après la naissance. En outre, il

est intéressant de noter l'effet défavorable sur l'enfant avec fréquence des avortements et des enfants morts ou anormaux. Sept femmes, avec un ictère chronique intermittent, ont présenté des produits de conception normaux dans 7 cas et anormaux dans 10. On estime que, dans une population témoin, 8 à 10 % des grossesses se terminent par un avortement spontané. De cette constatation, nous pouvons déduire que le taux de mortalité est bien plus élevé dans la maladie de DUBIN-JOHNSON que dans la population témoin. Cependant nous ne pouvons pas dire si cela est un résultat direct ou indépendant de la maladie. La grossesse est un stress physique très important ce qui explique son incidence défavorable sur l'enfant ou la mère.

Un autre exemple d'aggravation de la maladie par une affection intercurrente a été apporté par BROWN et SHNITKA (14). Ces deux auteurs rapportent le cas d'un sujet porteur d'une maladie de DUBIN-JOHNSON. Or, il était aussi alcoolique et il présentait une recrudescence des symptômes avec notamment aggravation de l'ictère lors de ses sorties de l'hôpital, périodes pendant lesquelles il faisait de fréquentes et abondantes libations. Durant ses hospitalisations avec le sevrage de l'alcool, l'instauration d'un repos au lit, et d'un régime riche en protéines et en vitamines l'ictère diminuait d'intensité et le taux de bilirubine chutait.

Les interventions chirurgicales, autre stress physique important, déclenchent, elles aussi, des aggravations de l'ictère comme en témoigne le cas que nous publions où l'ictère est apparu après laparotomie pour perforation d'un ulcère du bulbe duodénal.

Les crises de coliques néphrétiques peuvent déclencher également une recrudescence ictérique et poser un problème de diagnostic différentiel délicat surtout si elles siègent à droite.

Ainsi les affections intercurrentes et les stress physiques jouent un grand rôle dans le déclenchement de la poussée ictérique et c'est souvent lors de ces "assauts" que la maladie de DUBIN-JOHNSON est révélée à l'attention du clinicien.

III - SIGNES BIOLOGIQUES

1/ Signes hématologiques

La numération sanguine montre l'absence d'anémie, de leucocytose, de leucopénie, et d'atteinte des plaquettes sanguines. La morphologie des hématies est normale.

Le myélogramme ne présente pas d'anomalie si ce n'est un simple aspect de moëlle réactionnelle comme dans notre observation.

Bilan d'hémolyse : le taux de prothrombine, les temps de saignement et de coagulation sont normaux de même que le taux des réticulocytes, la durée de vie des hématies marquées, la résistance osmotique des hématies, les épreuves d'agglutination et le dosage du stercobilinogène fécal.

En somme, il convient d'insister dans cet ictère sur l'absence constante de signes hématologiques et en particulier des signes d'hémolyse. Tous ces signes négatifs se sont retrouvés chez notre patient.

2/ Etude fonctionnelle hépatique

a - Bilirubinémie :

Elle est toujours augmentée en période d'ictère ; cette élévation existe dans tous les cas même si l'ictère est fruste. L'augmentation est en général peu intense : les taux varient plus souvent entre 20 et 40 mg. pour mille, mais parfois ils peuvent atteindre 75 à 100 mg., le chiffre maximum obtenu dans une maladie de DUBIN-JOHNSON ayant été de 170 mg. pour mille.

Le taux de bilirubine sérique présente des fluctuations considérables chez un même sujet ; il est parfois normal en phase de rémission ictérique, mais le plus souvent il persiste augmenté pendant toute la durée de la vie du malade.

L'élévation porte le plus souvent sur les deux bilirubines, mais le taux de la forme libre est rarement supérieur à 30 mg. pour mille et si la rétention est plus intense la bilirubine conjuguée est nettement prédominante. Dans d'autres cas, l'augmentation porte uniquement sur la bilirubine conjuguée qui, en moyenne, représente 60 % du total de la bilirubine avec des variations comprises entre 26 et 86 %. Les taux de bilirubinémie totale notés dans notre observation ont fluctué entre 21 mg pour mille et 125 mg avec un pourcentage de bilirubine conjuguée variant entre 75 % et 90 %.

Il n'existe pas de déficience en acide uridine diphosphoglycuronique ni en glycuronyl-transférase.

Donc il semble que la cellule hépatique est capable de conjuguer la bilirubine libre avec l'acide glycuronique donnant ainsi la bilirubine conjuguée mais cette même cellule ne peut pas excréter convenablement cette dernière dans la bile si bien que la bilirubine conjuguée est tant bien que mal régurgitée dans le sang soit directement, soit par la lymphe. Comme elle s'accumule dans le sang elle peut probablement être reconvertie lentement en bilirubine libre.

b - Tests de floculation

Ils sont parfois perturbés. Le test au thymol de Mac Lagan est augmenté dans 50 % des cas. Il existe des fluctuations chez le même malade sans rapport net avec l'intensité de l'ictère ou des troubles subjectifs.

Le test de Hanger est positif à 2 ou 3 croix dans 40 % des cas environ avec souvent un retour à la normale en période de rémission de l'ictère.

Il convient de signaler que les tests de floculation sont parfois dissociés chez le même malade. Ainsi notre sujet a présenté un test de Mac Lagan positif alors que le test du Rouge Colloïdal était négatif.

Les taux des protéines sériques et l'électrophorèse sont pratiquement toujours normaux. Dans quelques cas une hypoprotéïnémie avec hypergammaglobulinémie est à noter lors de la poussée ictérique, ce qui, associé à des tests de Mac Lagan et de Hanger positifs pourrait témoigner d'un léger dysfonctionnement de l'hépatocyte lors de cette recrudescence ictérique.

c - Test à la bromo-sulfone phtaléine (B S P)
.....

Ce test a une valeur diagnostique considérable dans la maladie de DUBIN-JOHNSON : c'est un des critères importants du diagnostic. Il nous a permis de suspecter la maladie de DUBIN-JOHNSON chez notre malade. Ce test à la B S P est en parfaite concordance avec ce que nous allons développer maintenant.

Au niveau du sang, il existe une rétention exagérée de la B S P dans la plupart des ictères chroniques idiopathiques. Après injection intra-veineuse de 5 mg. par Kg. de poids de B S P, la rétention du colorant est supérieure à 10 % à la 45ème minute dans 90 % des cas ; ce fait n'est cependant pas constant et notamment dans les observations de MANDENA (55), cette première phase de la courbe et le point de saturation sont normaux. Le fait intéressant et unique réside dans ce qui se passe à partir de la 45ème minute. En effet, après une décroissance initiale assez rapide du taux sérique du colorant, celui-ci prend secondairement et à partir de la 45ème minute, une allure ascendante ce qui fait que la pente P 2 a une valeur de sens contraire à P 1. Il convient cependant de signaler que dans l'observation de TOLOT (76), il n'existait pas cette remontée secondaire si caractéristique du syndrome.

Chez tous les sujets, les valeurs obtenues fluctuent d'un examen à l'autre pouvant atteindre parfois des taux normaux. Pendant les périodes de rémission de l'ictère, la rétention de la B S P pathologique peut disparaître, mais le plus souvent elle persiste.

L'interprétation de l'inversion de P2, par rapport à PI est fournie par l'étude chromatographique de la B S P à la suite des travaux de CHARBONNIER et BRISBOIS (25) d'un côté et de MANDEMA de l'autre.

La chromatographie sur colonnes d'alumine dérivée de celle de KREBS et BRAUER met en évidence la présence de trois fractions de la B S P ayant chacune une mobilité propre (ces trois fractions incluant toutes les transformations chimiques subies par le colorant lors de l'épuration sanguine. On distingue ainsi :

- 1 fraction rapide R de mobilité identique à celle de la B S P en solution c'est-à-dire maxima d'emblée et ne cessant de décroître avec le temps d'épuration, plus ou moins rapidement.

- 2 fractions lentes L de mobilité moindre et qui représentent la B S P transformée par rapport à la fraction rapide R qui est l'expression de la B S P libre non transformée.

La fraction la plus lente (L 1) est une fraction du début de l'épuration. Elle est maxima à la dixième minute, se distingue parfois à la 30ème, rarement à la 45ème puis elle disparaît.

La fraction la moins lente (L 2) est en général absente à la 40ème minute. Elle augmente en valeur absolue jusqu'à la 70ème ou 120ème minute. Mais elle augmente aussi et surtout en valeur relative pour devenir la fraction dominante en raison de la diminution simultanée de la fraction rapide R.

La courbe des densités optiques de la B S P traduit la diminution initiale du taux, sa remontée secondaire dès la 45ème minute et enfin sa décroissance lente terminale à partir de la 4ème heure suivant l'injection. La courbe des densités optiques de la totalité du colorant

recupéré sur les colonnes de la chromatographie, soit R + L, évolue de façon analogue à celle de la B S P, compte tenu d'une perte du colorant lors des manipulations : R diminue rapidement et se maintient à une valeur très basse dès la 2ème heure.

A l'augmentation du taux sérique de la B S P débutant dès la 30ème minute de l'épuration correspond l'augmentation de L 2 qui atteint rapidement des valeurs très élevées. Le pourcentage de L par rapport à la somme de R + L atteint 80 % dès la 75ème minute alors qu'en moyenne il est environ de 40 % à ce temps. A partir de la 2ème heure une stabilisation relative des fractions R et L est notée.

L est l'expression de la libération tissulaire du colorant préalablement fixé : de ce fait il est probable que ce phénomène soit la marque d'un trouble de fixation du colorant par les tissus.

L'étude chromatographique de la B S P dans les urines et la bile (MANDEMA) complète ces investigations.

A l'encontre de ce qui se passe chez le sujet normal, l'excrétion urinaire de la B S P est prolongée et importante. Cette augmentation est la fait de la fraction lente de la B S P considérée comme la forme conjuguée.

L'élimination biliaire est elle aussi perturbée puisqu'elle comprend uniquement de la B S P libre alors que la forme conjuguée représente, chez le sujet normal, 40 % du total.

L'interprétation physio-pathologique de ces faits reste difficile. Dans l'ictère de DUBIN-JOHNSON, il existe un excès de B S P conjuguée avec les amino-acides constituant du glutathion ce qui explique l'ascension secondaire du taux plasmatique de la B S P au cours de l'épuration.

L'excrétion biliaire de la B S P conjuguée est diminuée et résulte du retour d'une partie de cette B S P conjuguée du foie dans le sang et d'une excrétion d'un excès de B S P conjuguée par le rein.

MANDEMA (55) retient la déficience du mécanisme d'élimination de la B S P conjuguée. Cette hypothèse rend compte de la remontée secondaire du taux sanguin du colorant, de sa disparition de la bile dans sa forme conjuguée et de l'élimination urinaire massive avec un prédominance de la forme conjuguée.

Ce test de la B S P a une valeur diagnostique considérable. En effet la réascension secondaire du taux sérique du colorant n'a jamais été observée chez des sujets atteints d'autres affections hépatiques.

La captation du rose bengale, marque étudiée par WOLF (90) montre l'existence d'un retard du temps de captation maxima et du demi-temps d'excrétion.

L'épuration du vert d'indocyanine est restée normale dans les deux cas de CAROLI (20) et les deux cas de SCHOENFIELD (68).

d - Autres tests

Le taux de cholestérol total est le plus souvent normal ; parfois il est augmenté mais rarement diminué.

Les phosphatases alcalines sont, elles aussi, habituellement normales ou modérément élevées (4 cas sur 34 pour DUBIN).

Les recherches bactériologiques et parasitologiques sont négatives de même que les tests viraux. L'examen parasitologique des selles et de la bile est normal.

Les autres tests tels que dosage de l'acide hippurique, tolérance au glucose et au galactose, tests de la syphilis, amylases, fer sérique, transaminases sont tous normaux.

La recherche de l'antigène australien, spécifique de l'hépatite virale de type B n'a pas été faite. Il serait intéressant dans les observations ultérieures de la rechercher afin de savoir s'il est négatif ou non dans le cadre de cette maladie.

3 - Dans les urines

Des pigments biliaires sont trouvés habituellement dans les urines dans 90 % des cas, mais des recherches répétées sont nécessaires car ils s'y trouvent de façon inconstante chez un même patient.

Les sels biliaires dans 70 % des cas, et l'urobiline dans 66 % sont également présents dans les urines.

Il n'a jamais été rencontré de prophyrinurie (uroporphyrines et coproporphyrines) à l'exception d'un seul cas de BROWN et SNITKA : l'interprétation de cette prophyrinurie est restée inconnue.

Dans 5 observations (BYNUM (16) en 1957, CATTAN (22) en 1960, SALLET (66) en 1961, LEVRAT (52) en 1964 et CAROLI (20) en 1965), une mélanurie a été signalée. La recherche d'une mélanurie pratiquée à 2 reprises dans le cas que nous publions s'est toujours avérée négative.

Cette constatation prouve l'existence d'une mélanogénèse et surtout montre que la découverte d'une mélanurie ne doit pas entraîner ipso facto le diagnostic de mélanosarcome car elle peut avoir une autre origine bénigne. Cette mélanurie a permis d'envisager une nature mélanique du pigment hépatique ; nous reviendrons plus loin sur ce point particulier.

Ainsi les signes biologiques les plus importants dans l'ictère de DUBIN-JOHNSON sont : l'absence de signes d'hémolyse, l'existence d'une hyperbilirubinémie de type mixte avec prédominance de la forme conjuguée (60 % du total en moyenne), un bilan fonctionnel hépatique normal et surtout une courbe d'épuration de la B S P très particulière avec rétention exagérée dans 90 % des cas et, fait essentiel, inversion de la 2ème pente : ce test à la B S P a une très importante valeur et mérite d'être classé parmi les critères fondamentaux du diagnostic de la maladie de DUBIN-JOHNSON.

IV - TUBAGE DUODENAL

Les biles A et C sont de coloration normale. De plus, signe très important, l'injection intra-veineuse de cholécystokinine (CCK Vitrum) produit une réponse immédiate avec un flux important de bile B d'origine vésiculaire, quantitativement et qualitativement normale.

L'injection de sorbitol intra-duodénal donne un écoulement de bile hépatique abondante et très bien colorée donc l'hépatocholédoque n'est pas obstrué.

Il s'agit d'un ictère hépatique alors que la vésicule biliaire a conservé son pouvoir de concentration et une contractilité normale.

V - DONNEES RADIOLOGIQUES

Aucun examen radiologique n'a été effectué chez notre sujet. Le plus souvent la cholécystographie orale et la cholangiographie intra-veineuse ne donnent pas d'opacification de la vésicule biliaire. Cependant, dans quelques observations, une opacification a été obtenue après cholécystographie orale : DUBIN, sur 37 cas, note une visibilité nette de la vésicule dans un cas et faible dans 5. Ce phénomène a été signalé également par DE OYA (31) et PERREAU (64). Par voie intra-veineuse, dans 2 cas sur 7, DUBIN note une visualisation, BROWN et SNITKA (14) obtiennent une légère opacification de la vésicule après injection d'une double dose de produit radio-opaque et CAROLI (20) signale la possibilité de visualisation des voies biliaires avec injection de morphine et prise de clichés tardifs (3 heures).

Il convient de signaler l'existence dans 5 cas sur 60 d'une lithiase vésiculaire découverte soit sur la radiographie, soit lors d'intervention.

Ainsi l'absence d'opacification survient lors de la cholestyographie orale et de la cholangiographie intra-veineuse même lorsque la vésicule biliaire est normale et elle se voit aussi quand l'ictère est absent. Elle survient alors que le tubage duodénal montre une sécrétion biliaire normale et que l'absence d'obstacle sur les voies biliaires a été vérifiée chirurgicalement dans de nombreuses observations. La meilleure explication de ce phénomène très particulier est dans une incapacité du foie à excréter le produit de contraste à la vitesse normale. Le meilleur succès, tout relatif, obtenu avec le produit par voie intra-veineuse peut être dû à une différence dans la structure chimique des deux produits, mais bien plutôt dans une plus grande concentration du produit délivré dans le foie lors de l'injection intra-veineuse.

L'association à une lithiase vésiculaire existe mais la cholécystectomie ne modifie pas les signes de la maladie.

VI - DONNES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

1 / Examen macroscopique

L'aspect du foie est très caractéristique après laparotomie ou, ce qui est préférable, laparoscopie : le foie présente une couleur très foncée : foie noir, bleu foncé, vert foncé, vert noirâtre, gris foncé, bleu vert foncé, ou presque noir, noir avec reflet bleu et ardoisé, acajou foncé, d'où la désignation donnée par BYNUM "d'ictère macrohépatique". Le même aspect se retrouve sur la tranche de section. Il convient de signaler l'observation de DE OYA qui, chez un malade porteur d'un ictère chronique idiopathique, a remarqué un foie de couleur normale : c'est le seul cas connu où le foie n'avait pas sa couleur typique. DUBIN a pu écrire : "le simple aspect noir de la ponction-biopsie hépatique est suffisamment caractéristique pour suggérer le diagnostic".

En dehors de cette coloration particulière tatouant le foie, ce dernier est d'apparence tout à fait normale, il est rarement atrophique, assez souvent (1/3 des cas) hypertrophique mais de façon modérée.

Sa surface est lisse dans tous les cas ; cependant une tendance à la nodularité a été signalée dans une observation et un épaissement capsulaire dans une autre.

Sa consistance est plus ferme que normalement dans la moitié des cas.

La vésicule biliaire est d'aspect normal : translucide, homogène, non inflammatoire. Les voies biliaires sont, elles aussi, normales et le canal cholédoque est libre. Il n'existe pas de signes d'hypertension portale,

La rate est le plus souvent indemne de tout pigment sauf dans l'observation de CAROLI où elle présentait une coloration noire homogène.

L'examen macroscopique, dans notre observation, était tout à fait normal mis à part la couleur noire foncée du fragment hépatique.

2 / Examen en microscopie optique

- L'architecture lobulaire du foie est bien conservée. Il n'y a en général aucune anomalie notable : pas de signes d'altération parenchymateuse, nécrose, régénération, inflammation, fibrose ou congestion, pas de thrombi biliaires trouvés, pas d'altération de la charpente du réticulum.

Néanmoins des anomalies discrètes, dont certaines disparaissent lors de biopsies ultérieures, sont décrites : un discret infiltrat inflammatoire des espaces porte n'est pas exceptionnnel et a été signalé 7 fois sur 50 par DUBIN. D'autres auteurs ont noté des modifications de la trame réticulinique allant de la "condensation" discrète à la fibrose franche et même à la cirrhose (STEFANOVIC (72), WEGMANN note une fibrose

cirrhotique formant des bandes fibreuses assez larges de topographie périlobulaire et ne débordant pas dans le parenchyme des lobules. DUBIN signale une stéatose modérée dans certains cas avec parfois des foyers de nécrose focale. De légères métamorphoses adipeuses ont été également notées.

- Les hépatocytes sont d'aspect normal et montrent des membranes cellulaires bien dessinées qui renferment un cytoplasme finement vacuolé et légèrement acidophile. Les noyaux sont normaux, les nucléoles sont de taille et de morphologie habituelles.

- L'infiltration pigmentaire siégeant dans les hépatocytes est constante et représente le stigmate histologique pathognomonique de l'affection. Elle est constituée par un pigment brun ou brun jaunâtre en amas ou en grains fins dont la taille varie de 0,5 à 4 microns. Ce pigment a une nette distribution centro-lobulaire et colore la moitié interne de chaque lobule. Les grains ont des contours irréguliers mais beaucoup se rapprochent d'une forme ovale ou sphérique. Les dépôts les plus denses apparaissent dans les cellules centrales avec progressivement des amas plus petits dans les cellules placées en périphérie.

Il est possible sur les coupes non colorées de distinguer deux types de pigment : le premier constitué de fines granulations ocre brillant occupe toute la région centro-lobulaire, le second fait de gros amas assez réguliers de coloration brun noir ne se retrouve que dans certaines cellules. En réalité ce sont des états de maturation différente d'un seul et même pigment, tous les intermédiaires, en effet, se rencontrent entre les amas les plus fins et les plus volumineux.

Le pigment a tendance à adopter une disposition axiale si bien qu'une marge claire de cytoplasme est souvent trouvée le long de la bordure sinusoidale des cellules hépatiques. Pour WOLF le début de la pigmentation se ferait dans la partie axiale et s'étendrait ensuite à toute la cellule.

Ce pigment est également décelé, beaucoup plus rarement, dans les cellules de KUPFFER. Les amas dans ces cellules sont en général plus petits, parfois en plus grande quantité, mais dans ce cas il y avait une nécrose focale fortuite du parenchyme. Pour DUBIN la présence du pigment dans les cellules de KUPFFER est probablement un événement secondaire qui apparaît seulement quand le pigment est libéré par les hépatocytes. Cette hypothèse est renforcée par les constatations faites par MASUDA (56) et HUNTER (44) chez 2 sujets ayant présenté lors de l'évolution de leur maladie, le premier une hépatite transfusionnelle, le second une hépatite virale. Dans ces 2 cas les cellules parenchymateuses centro-lobulaires contenant le pigment apparaissaient lors de l'hépatite libérées de tout pigment et une grande quantité de ce dernier se retrouvait dans les cellules de KUPFFER. Ce phénomène est courant dans les maladies hépatiques (présence de lipofuchsines et d'hémosidérine lors de maladies hépatiques de nature différente). Quand les hépatocytes sont lésés, ils libèrent les 2 pigments qu'ils contiennent normalement et ceux-ci sont rapidement captés par les cellules phagocytaires de KUPFFER. Ainsi, il pourrait se passer la même chose pour le pigment de DUBIN et JOHNSON, d'autant plus que des images de pigmentophagie ont été notées dans les cellules de KUPFFER.

Il convient de signaler également la présence de quelques particules pigmentaires d'aspect poussiéreux dans les cellules des espaces porte.

- L'uniformité dans la quantité et la distribution centro-lobulaire est maintenue d'un lobule hépatique à un autre.

La disposition pigmentaire localisée aux zones centrales des lobules hépatiques amène à penser qu'il existe une activité métabolique différente dans les diverses parties de ces derniers.

- Le pigment ne subit pas de fluctuations notables dans son abondance avec le temps. Deux ponctions-biopsies faites à 6 et 10 ans d'intervalle chez le même sujet ne montrent pas de modifications ni dans les quantités de pigment ni dans la structure hépatique.

Tout se passe comme si le foie était saturé de pigment qu'il ne peut excréter et qu'il retient même pendant les périodes de rémission de l'ictère.

- L'amas et la distribution du pigment invariables chez un même sujet varient considérablement chez différents malades : chez certains on en trouve une très grande quantité, chez d'autres seulement un très petit amas. Ainsi tous les degrés peuvent s'observer quant à la richesse pigmentaire du foie.

La présence du pigment est tolérée par le parenchyme hépatique. STEFANOVIC émet des réserves sur ce dernier point : chez un malade présentant une longue évolution (16 ans) il note une cirrhose qui, selon lui, est à rattacher à la très longue accumulation du pigment dans le foie. Dans quelques autres cas un certain degré de fibrose portale ou intra-lobulaire peut se manifester : fibrose réactionnelle, elle aussi, au dépôt pigmentaire intra-hépatocytaire.

- Enfin, les variations de l'intensité de l'ictère sont sans rapport avec les changements dans l'amas de pigment hépatique.

- La microscopie optique montre un des signes pathognomoniques de la maladie : la présence d'un pigment à l'intérieur d'un foie de structure normale. Les quelques anomalies rencontrées n'ont, sans doute, aucun rapport avec la maladie. De ce fait, nous dirons avec DUBIN :

"La découverte d'une intense pigmentation des cellules parenchymateuses dans les zones centro-lobulaires dans un foie par ailleurs histologiquement normal est pathognomonique de l'ictère chronique idiopathique".

3 / Analyse ultra-structurale du foie

- Mieux que la microscopie optique, l'étude ultra structurale révèle le caractère massif de la surcharge. Ces volumineux amas pigmentaires de forme et de taille variables, parfois limités en périphérie

par une membrane simple, se disposent volontiers en couronne autour du capillicule biliaire à la place habituelle des lysosomes. Du point de vue strictement morphologique, comme pour l'étude en microscopie optique, deux types pigmentaires peuvent être individualisés, individualisation artificielle car toutes les formes de transition entre ces deux types se rencontrent et ces aspects semblent représenter des stades métaboliques différents.

Les pigments de premier type sont constitués par un matériel fortement osmiophile, grossièrement granuleux, renfermant de rares formations vacuolaires : l'ensemble a un aspect assez dense et homogène.

Le second type pigmentaire comprend des éléments de densité électronique différente. On y distingue, en effet, des plages arrondies d'aspect vacuolaire au contenu faiblement osmiophile et des plages fortement osmiophiles, discontinues, granuleuses englobant les formations vacuolaires.

Ces deux types d'éléments semblent agglutinés dans une matrice de densité électronique modérée. Cet ensemble forme donc une masse polylobée très particulière présentant au moins trois degrés différents d'osmiophilie.

- Du point de vue de la topographie de cette surcharge pigmentaire à l'intérieur de l'hépatocyte, la plupart des auteurs considéré .

Le lysosome comme support de cette surcharge. En effet, les granulations pigmentaires occupent dans la cellule la place des lysosomes, ces amas sont limités en périphérie par une membrane limitante simple comme les lysosomes et ESSNER cité par PAGES (62) a mis en évidence au niveau des pigments une activité "phosphatase acide" hautement évocatrice des lysosomes.

Pour d'autres auteurs, l'existence d'altérations mitochondriales a fait envisager l'hypothèse d'un dépôt pigmentaire à ce niveau avec, pour ICHIDA, une transformation secondaire des mitochondries en lysosomes.

Néanmoins sur le vu de la topographie péri-biliaire particulière des pigments, une origine lysosomique est plus probable.

- Les lésions hépatocytaires : des altérations cellulaires discrètes existent dans toutes les observations publiées.

Il n'a jamais été rencontré d'altérations nucléaires.

L'appareil de GOLGI, normal le plus souvent, est parfois dilaté.

Les modifications du reticulum endoplasmique sont diversement appréciées. Dans un grand nombre de cas, une vacuolisation du réticulum lisse avec parfois une fragmentation du réticulum granulaire est notée. Au contraire, dans d'autres cas, le réticulum endoplasmique semble normal.

La charge glycogénique est souvent modifiée. MUSCATELLO (59) estime que la taille des particules élémentaires de glycogène est normale, mais que certains aspects d'agrégation en rosette rappellent les images rencontrées dans les glycogénoses.

Les membranes cellulaires sont rarement modifiées. MINIO (57) décrit cependant des altérations du pôle vasculaire de l'hépatocyte. Les cellules endothéliales souvent gonflées présentent des ruptures de leur membrane plasmique. Le revêtement endothélial peut être totalement détruit, déterminant la disparition de l'espace de Disse. La membrane plasmique hépatocytaire à son pôle vasculaire montre une réduction du nombre des villosités, par endroits elle prend un aspect tout à fait rectiligne et parfois elle est détruite sur une distance plus ou moins étendue. MINIO constate également l'existence de protrusions cytoplasmiques de l'hépatocyte pénétrant dans l'espace de DISSE et les sinusoides sanguins où ils se détachent de la cellule.

Les mitochondries montrent souvent des signes de souffrance non spécifiques (augmentation de volume, gonflement des crêtes). Des hépatocytes contiennent des mitochondries avec des inclusions fibrillaires dispersées sans aucune systématisation dans tout le cytoplasme, tantôt près du noyau, tantôt près du pôle vasculaire de la cellule.

En coupe longitudinale, ces inclusions mitochondriales sont constituées de fibrilles de $75 \text{ \AA}$ d'épaisseur séparées par des espaces clairs de $75 \text{ à } 85 \text{ \AA}$, disposés par groupe de 5 à 15. Elles peuvent atteindre 1 à 2 microns de longueur. Ces fibrilles parallèles et rectilignes sont parfois disposées le long des membranes limitantes des mitochondries et même en continuité avec les crêtes mitochondriales. Ce phénomène reconnu par certains auteurs dont MINIO n'est pas retrouvé par d'autres dont PAGES et MUSCATELLO. Ces inclusions fibrillaires ne sont pas pathognomoniques de la maladie de DUBIN-JOHNSON car elles se rencontrent aussi dans différentes hépatopathies, la maladie de GILBERT, le syndrome de ROTOR et même dans le foie de sujets normaux ainsi que dans le foie de rat après intoxication expérimentale.

Dans quelques cas, ces mitochondries de formes normales ou irrégulières montrent des vacuoles dans leur matrice : vacuoles peu nombreuses, de dimensions très irrégulières, limitées par une seule membrane unitaire et renfermant un appareil apparaissant irrégulièrement filamenteux à haute résolution.

Les images de rétention biliaire intra-hépatocytaire sont peu nombreuses ou absentes. Présente, la stase se manifeste sous forme de structures vacuolaires de $0,3 \text{ à } 0,4 \text{ micron}$ de diamètre, isolées ou groupées pour constituer des amas polycycliques de plus grande taille. Ces vacuoles sont toujours localisées à proximité des canalicules biliaires et contiennent un matériel lamellaire de fort contraste de disposition irrégulièrement concentrique ou en "mèche de cheveu". A haute résolution, une structure en lamelles parallèles alternativement denses et claires de $30 \text{ \AA}$ d'épaisseur apparaît.

- Les cellules de KUPFFER sont bien visibles. Leur cytoplasme est riche en organites et en inclusions parmi lesquelles on reconnaît des granulations ferriques. Quelques cellules ont un cytoplasme vacuolaire. Des grains de pigment et d'autres organites phagocytés, à différents stades de digestion, sont notés dans certaines cellules, notamment

à côté des hépatocytes présentant le plus d'altérations de leur pôle vasculaire.

L'espace de DISSE est le plus souvent normal ; dans certains cas des espaces de DISSE et des sinusoides obstrués par de très nombreux organites d'origine hépatocytaire tels que mitochondries, saccules ergastoplasmiques, vésicules du reticulum endoplasmique, lysosomes, et glycogène sont observés.

- Enfin, ces altérations n'entraînent pas de lésions irréversibles des hépatocytes probablement en raison de l'intégrité constante d'organites essentiels tels que noyau, ergastoplasme, appareil de GOLGI. Cela explique que des lésions histologiques appréciables ne sont jamais observées malgré la longue évolution du syndrome.

4 - Autres sites pigmentaires

Un pigment semblable à celui du foie est rarement trouvé dans d'autres sites. CAROLI a examiné ce pigment dans la rate de son malade, SPRINZ et NELSON (71) dans la moëlle osseuse dans un cas et RANVIER dans un ganglion lymphatique proche de la vésicule biliaire dans un autre tandis que les autres recherches s'avéraient négatives. En mettant à part le cas de CAROLI sur lequel nous reviendrons, le pigment trouvé en dehors du foie dans les deux autres circonstances était probablement rejeté par les cellules hépatiques et avait trouvé d'autres sites à travers la circulation lymphatique ou sanguine.

VII - THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIC

Nous ne connaissons pas de thérapeutique pour cette maladie : les différents traitements institués n'ont entraîné aucune régression de l'ictère. Tout au plus peut-on donner au malade quelques conseils diététiques. Néanmoins le pronostic est excellent comme en témoignent l'espérance de vie et l'absence de maladie hépatique évolutive. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point. Seul STEFANOVIC (72) a émis des doutes sur la bénignité de la maladie :

en effet chez un sujet porteur depuis 16 ans du syndrome, il note une évolution défavorable. Selon lui, la déposition du pigment dans les hépatocytes a abouti à une atrophie et à la nécrose de ces derniers avec inflammation réactionnelle et enfin cirrhose du foie. Il semble que celà soit fortuit : il pourrait s'agir, dans ce cas, d'une maladie de DUBIN-JOHNSON associée à une atteinte hépatique liée à une sous-alimentation protidique qui avait d'ailleurs précédée l'apparition de l'ictère. La maladie est donc compatible avec une vie longue, le sujet mène une existence pratiquement normale sauf quand l'ictère est à son acmé, temps pendant lequel ses activités sont quelque peu perturbées par l'asthénie, l'anorexie et les douleurs hépatiques. Il n'existe pas de lésions hépatiques évolutives.

JOSEPH (48) dans un cas et FARBER cité par JOSEPH dans un autre signalent l'existence chez un enfant porteur d'un ictère chronique idiopathique d'un nanisme (retard statural de 20 % après sept années d'ictère permanent) s'accompagnant d'un retard pubertaire. L'interprétation de ces faits, non notés dans les autres cas d'ictère apparu chez l'enfant, est très difficile. Il semble que ce nanisme et cet ictère constituent deux anomalies associées, dont l'origine génétique serait possible, et que l'ictère ne soit pas la cause de ce retard statural.

Le meilleur traitement pour ces sujets est de les mettre au courant de la bénignité de leur maladie et de les encourager à mener une vie normale de façon à ce qu'ils ne deviennent pas victimes d'une série de symptômes d'origine psychosomatique.

Nous insistons à nouveau sur le rôle important des maladies intercurrentes et des stress physiques dans le déclenchement de poussées ictériques.

Ainsi la maladie de DUBIN-JOHNSON se définit comme un ictère constitutionnel non hémolytique par anomalie du métabolisme de la bilirubine.

Les critères fondamentaux de son diagnostic sont :

- cliniquement un ictère chronique intermittent débutant chez le sujet jeune (90 % des cas avant 30 ans) évoluant avec des rémissions plus ou moins longues et des rechutes déclenchées par des affections intercurrentes ou des stress physiques.
- Biologiquement une hyperbilirubinémie à prédominance de bilirubine conjuguée et une épuration de la B S P très particulière avec une deuxième courbe ascendante.

La constatation d'un foie noir en laparoscopie par présence d'un pigment intra-hépatocytaire à topographie centro-lobulaire.

C H A P I T R E I I

=====

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA MALADIE DE DUBIN-JOHNSON

A la fin du chapitre précédent, nous avons défini la maladie de DUBIN-JOHNSON comme un ictère constitutionnel non hémolytique. Les problèmes de diagnostic différentiel consistent en premier lieu à affirmer l'ictère constitutionnel, puis à envisager les autres types de maladies de cette famille, c'est-à-dire l'ictère de CRIGGLER-NAJJAR, la cholémie familiale de GILBERT et LEREBoullet, le syndrome de ROTOR. Nous terminerons par une étude des surcharges hépatiques à pigment brun.

I - DIAGNOSTIC D'UN ICTERE CONSTITUTIONNEL NON HEMOLYTIQUE

1 / L'ictère hémolytique

L'hyperbilirubinémie est dans ces cas la conséquence d'une destruction globulaire accélérée. Lorsque l'ictère apparaît, l'hémolyse est franche et le tableau clinique et biologique associe les éléments des deux syndromes.

Cliniquement, l'ictère est en général discret, rendu plus visible par la pâleur due à la déglobulisation. Les urines claires et les selles colorées évoquent, avant tout examen complémentaire, le caractère libre de l'hyperbilirubinémie. La pâleur, l'asthénie et la dyspnée associées témoignent de l'anémie.

L'examen ne note pas d'hépatomégalie mais met très souvent en évidence une splénomégalie franche. De plus des troubles du développement et des ulcères de jambes sont parfois trouvés. L'évolution se fait par poussées et de forts accès d'hémolyse peuvent survenir avec des douleurs abdominales ou lombaires, des frissons, de la fièvre, voire des urines foncées par hémoglobinurie en cas d'hémolyse intra-vasculaire.

Les examens de laboratoire confirment l'existence de l'anémie soupçonnée cliniquement. Ils montrent le caractère libre de la bilirubine, l'absence de pigmenturie et de rétention de la B S P. Ils objectivent l'hémolyse avec présence de l'urobilinurie, l'augmentation du stercobilinogène fécal, celle du fer sérique et surtout du chiffre des réticu-

locytes. Dans l'intervalle des poussées ou lorsque l'hémolyse est modérée ou compensée le diagnostic d'anémie hémolytique peut être difficile : la réticulocytose reste le signe biologique évocateur et est confirmé par l'érythroblastose médullaire et par la recherche d'une anomalie globulaire ou plasmatique causale ou l'absorption de médicaments (phénacétine).

Lors de l'ictère hémolytique, les cellules parenchymateuses hépatiques peuvent contenir de l'hémosidérine apparaissant comme un pigment marron finement granulaire sur les coupes colorées par les méthodes ordinaires avec l'hématoxyline et l'éosine, mais la réaction au bleu de Prusse permet de montrer que le pigment en question est l'hémosidérine.

Ainsi cliniquement, biologiquement et anatomiquement aucun risque de confusion n'est possible avec la maladie de DUBIN-JOHNSON.

2 / Hépatite virale

Le risque de confusion dans ce cas est plus grand et presque inévitable au début. En effet, dans le cadre d'une maladie de DUBIN-JOHNSON, l'ictère peut être précédé d'une phase d'asthénie, céphalées, anorexie et d'un fébricule à 38° ce qui augmente la confusion avec une hépatite virale. Le diagnostic se fait sur la prolongation de l'ictère avec intégrité des principales fonctions hépatiques, notamment sur l'absence de signes de cytolyse, ce qui représente un fait discordant pour un ictère ancien.

Le doute est levé sur l'aspect de la rétention particulière de la B S P, la laparoscopie du foie (foie clair dans les hépatites virales) et la présence du pigment à l'anatomo-pathologie. La recherche de l'anti-gène australien peut, s'il est positif, permettre le diagnostic de l'hépatite virale. Toutefois, nous ne savons pas actuellement la valeur de ce signe dans la maladie de DUBIN-JOHNSON.

3 / Ictère obstructif par obstacle sur les voies biliaires extra-hépatiques

C'est l'erreur la plus souvent commise comme en témoigne le nombre important de laparotomies pratiquées lors d'un ictère de DUBIN-JOHNSON en pensant à un ictère obstructif.

Cliniquement la maladie peut facilement passer pour un ictère mécanique. L'association d'ictère intermittent, à rechutes plus ou moins rapprochées, de douleurs abdominales, localisées à la région hépatique et pouvant dans quelques cas présenter l'aspect d'une crise de colique hépatique, d'urines foncées, d'un taux élevé de bilirubine conjuguée, de taux pratiquement normaux donnés par les tests fonctionnels hépatiques, tout cela simule l'ictère obstructif. De plus, la maladie de DUBIN-JOHNSON peut présenter des selles décolorées et un prurit ce qui accentue encore la confusion.

La radiographie n'apporte aucun élément différentiel car dans les deux cas une non-visualisation est notée et en outre 10 % des ictères de DUBIN-JOHNSON présentent une lithiase vésiculaire. Néanmoins l'attention du clinicien doit être attirée par une histoire d'ictère récidivant du jeune âge et l'âge du sujet. Les phosphatases alcalines peuvent être utiles quand elles montrent un taux élevé dans l'ictère par obstruction et un taux normal ou seulement légèrement augmenté lors d'un ictère chronique idiopathique.

Le diagnostic se fera sur deux éléments : l'aspect laparoscopique et la ponction-biopsie du foie.

En laparoscopie, lors d'une rétention biliaire mécanique, les foies de stase chronique très verts peuvent prendre un reflet ardoisé simulant la couleur du foie de la maladie de DUBIN-JOHNSON, mais dans ce cas l'ictère cutané est très intense et les voies biliaires ainsi que la vésicule ne sont pas normales (vésicule très grosse et tendue si l'obstacle est bas situé, flasque et collée si la sténose est dans le hile).

Finalement, une ponction biopsie du foie pourra facilement exclure l'ictère par obstruction et établira le diagnostic correct. Toutefois, un terme de prudence est nécessaire : en effet dans quelques cas d'ictère chronique idiopathique, le pigment des cellules hépatiques est pris à tort pour un pigment biliaire et un diagnostic erroné de stase biliaire est porté. Cette erreur est évitée par un pathologiste familier aux éléments biopsiques hépatiques : dans l'ictère par obstruction, le pigment apparaît d'abord sous forme de petites tâches dans les canalicules biliaires même si dans une phase plus tardive il se montre alors sous forme de gros granules dans des cellules parenchymateuses disséminées et dans les cellules de KUPFFER.

La B S P avec sa rétention particulière, la laparoscopie et la ponction-biopsie du foie confirmeront l'hypothèse clinique d'une maladie de DUBIN-JOHNSON. Elles éviteront un geste chirurgical inapproprié et surtout inefficace. DUBIN sur 50 cas répertoriés a constaté que 31 avaient subi des laparotomies exploratrices. C'est dire tout l'intérêt de la laparoscopie suivie de la ponction biopsie, geste infiniment plus bénin que la laparotomie et surtout suffisant pour établir le diagnostic correct.

L'ictère cholestatique bénin récidivant idiopathique, décrit en 1959 par SUMMERSKILL et WALSCHE, peut simuler la maladie de DUBIN-JOHNSON : surtout si cette dernière se présente sous forme d'ictère obstructif comme cela se voit dans un certain nombre de cas. Néanmoins elle s'en distingue par l'absence d'opacification des voies biliaires et la coloration noire du foie décelée en laparoscopie.

II - DIAGNOSTIC A L'INTERIEUR DU GROUPE DES ICTERES CONSTITUTIONNELS NON HEMOLYTIQUES

A la suite des travaux fondamentaux de DE SCHIFF et BILLING cités par ARIAS, des recherches effectuées par ARIAS (4), on distingue dans ce chapitre des ictères chroniques idiopathiques liés à une anomalie constitutionnelle du métabolisme de la bilirubine, diverses éventualités réparties en deux grands groupes :

1 / Parmi les hyperbilirubinémies constitutionnelles à bilirubine exclusivement libre, on range :

a) L'ictère de GRIGGLER-NAJJAR : il atteint le nouveau-né et réalise un tableau très sévère d'ictère nucléaire pouvant être rapidement mortel. S'il survit, des signes neurologiques sévères apparaissent dans de nombreux cas dans l'enfance entraînant une encéphalopathie définitive. Ceux qui évitent une involution de leur système nerveux central peuvent mener une vie normale tout en conservant un ictère permanent. Les tests habituels de la fonction hépatique donnent des résultats normaux. L'atteinte de la bilirubine est limitée à la fraction libre qui atteint des taux compris entre 10 et 44 mg pour 100 ml.

L'accumulation de bilirubine libre est due à l'impossibilité par le foie de transformer cette dernière en bilirubine conjuguée du fait de l'absence congénitale d'un enzyme, la glycuronyl-transférase, nécessaire à la conjugaison de la bilirubine avec l'acide glycuronique.

Le défaut enzymatique apparaît être transmis par un gène récessif autosomique ; la maladie comporte donc un caractère familial avec atteinte de la fratrie, les parents étant des porteurs latents, hétérozygotes.

b) La maladie de GILBERT

Décrite par GILBERT et LERIEBOULLET au début de ce siècle, elle est encore appelée cholémie simple familiale, ictère familial non hémolytique ou ictère juvénile intermittent.

Elle se manifeste sous la forme d'un ictère chronique ou intermittent débutant chez le jeune ou même l'adulte et persistant de nombreuses années. L'ictère est rarement intense, l'évolution est marquée par des poussées accentuant un état de fondlégèrement subictérique : ces poussées sont déclenchées par la fatigue, le surmenage, les excès alimentaires, les grossesses. L'état général est excellent, la maladie est parfaitement tolérée mais associées à l'ictère, le patient se plaint fréquemment de lassitude, fatigue, dyspepsie. Plusieurs membres d'une même famille peuvent être touchés. L'examen clinique est négatif en dehors de l'ictère, foie et rate n'étant pas augmentés de volume.

Du point de vue biologique, on note une absence de signes d'hémolyse, une exploration fonctionnelle hépatique normale ; la seule anomalie rencontrée étant un taux souvent bas de cholestérol. L'hyperbilirubinémie habituellement inférieure à 5 mg %. mais pouvant atteindre 10 à 12 mg. est de type libre en totalité (réaction de Van den Bergh de type indirect). L'élimination de la B S P comme celle des opacifiants biliaires est normale. Les urines ne renferment pas d'urobiline.

En laparoscopie, le foie est normal, pas de dépôts pigmentaires en microscopie optique. Au microscope électronique l'hépatocyte présente une lyse plus ou moins prononcée de la membrane plasmique du pôle vasculaire accompagnée d'une diminution du nombre de ses micro-villosités, une absence de stase biliaire intra-hépatocytaire et des inclusions de lipofuchsines constituées en majeure partie d'une composante globulaire (lipidique) associée à une composante granulo-filamenteuse peu abondante ; ces inclusions ont un diamètre variant entre 0,5 et 1,8 micron.

Le diagnostic différentiel entre la maladie de GILBERT et celle de DUBIN-JOHNSON est facile.

- Urines foncées et bilirubinurie sont absentes dans la maladie de GILBERT.

- La bilirubine sérique est toute ou presque toute (à plus de 80 %) sous forme libre alors que dans la maladie de DUBIN-JOHNSON, l'hyperbilirubinémie est de type mixte à prédominance conjuguée.

- L'excrétion de la B S P est normale, pas de deuxième pente ascendante dans la cholémie familiale.

- L'opacification de la vésicule biliaire est possible.

- Enfin la laparoscopie est normale avec absence de pigment intra-hépatocytaire.

La cause de la maladie de GILBERT est probablement un déficit en glycuronyl-transférase, ce qui empêche la conjugaison de la bilirubine donc son élimination hépatique et explique la rétention sanguine de la bilirubine libre. Dans les formes où le déficit est important, la bile est pâle et contient une quantité anormalement faible de bilirubine. Ce déficit est d'ordre génétique et se comporte comme un caractère mendélien dominant. De plus l'altération diffuse de la membrane du pôle vasculaire de l'hépatocyte est responsable d'une captation défectueuse de la bilirubine circulant dans le sinusoīde liée à un vecteur protéique. Cette altération de la membrane associée à un déficit plus ou moins prononcé en glycuronyl-transférase, que l'on peut doser directement dans le foie, est responsable de l'hyperbilirubinémie. Il s'agit donc avant tout d'un trouble de la captation de la bilirubine dont l'élimination biliaire n'est pas perturbée et il n'y a aucune raison qu'une régurgitation de la bilirubine conjuguée se produise à la faveur de l'altération de la membrane. Ainsi, alors que la cause de l'ictère de GRIGGLER-NAJJAR réside dans une absence totale de glycuronyl-transférase, le trouble de la maladie de GILBERT se trouve dans une altération du pôle vasculaire de l'hépatocyte associée à un déficit plus ou moins prononcé en glycuronyl-transférase.

c - Il convient de mentionner l'éventualité signalée par HERMAN et ses coll. cités par LEVRAT d'une hyperbilirubinémie exclusivement

libre de caractère familial associée à l'existence d'un pigment intra-hépatique rappelant par ses caractères celui de la maladie de DUBIN-JOHNSON. Les auteurs admettent la nature lipofuchsinique du pigment et considèrent, à titre d'hypothèse, l'entité comme une variété de la maladie de GILBERT. D'autres auteurs, allant beaucoup plus loin, voient dans ce cas une forme de transition entre les maladies de GILBERT et de DUBIN-JOHNSON.

2 / C'est parmi les hyperbilirubinémies constitutionnelles à bilirubine mixte que se range la maladie de DUBIN-JOHNSON.

Le syndrome décrit en 1948 par ROTOR, MANAHAN et FLORENTIN s'en rapproche beaucoup.

Cette entité présente un caractère familial constant, atteint les deux sexes. La découverte de la maladie est le plus souvent fortuite, l'ictère est peu intense et s'accompagne de quelques douleurs de la région hépatique, d'asthénie, de troubles dyspeptiques. CAROLI (26) dans une observation signale des poussées ictériques franches. Cliniquement, il est donc impossible de différencier ces deux maladies.

Biologiquement, on note une hyperbilirubinémie modérée et de type mixte avec un taux relativement élevé de bilirubine libre (légèrement supérieur à celui rencontré dans l'ictère de DUBIN-JOHNSON ; la bilirubine conjuguée représente 30 à 70 % de la bilirubine totale). Lors de son observation princeps ROTOR soulignait l'absence d'hémolyse mais dans une observation CAROLI a affirmé chez son malade l'existence d'une hémolyse modérée (érythroblastose, réticulocytose discrète et diminution de la durée de vie des hématies) qui pourrait expliquer l'augmentation plus marquée de la bilirubine libre dans le syndrome de ROTOR ; dans les autres observations publiées, les auteurs nient l'existence d'une hémolyse.

L'électrophorèse et les tests hépatiques usuels sont normaux ou subnormaux. La bile est d'aspect normal au tubage duodénal. Par contre, la courbe d'épuration de la B S P montre régulièrement une rétention sanguine importante (15 à 65 % à la 45ème minute) mais pas de deuxième pente ascendante si caractéristique de DUBIN-JOHNSON. Radiologiquement, l'opacification vésiculaire est obtenue après un laps de temps plus ou moins long par cholécystographie orale, par voie intra-veineuse l'échec est constant.

L'examen laparoscopique montre un foie de couleur et d'aspect normaux.

En microscopie optique, le syndrome de ROTOR se distingue de la maladie de DUBIN-JOHNSON par l'absence de surcharge pigmentaire intra-hépatocytaire mais cette dernière apparaît au microscope électronique. ARIAS n'a trouvé aucune pigmentation, seulement une augmentation en nombre des lysosomes péricanaliculaires. Pour PAGES, cette surcharge pigmentaire paraît très proche des lipofuchsines avec une forte proportion de zones vacuolaires au contenu faiblement osmiophile ou même optiquement vides ; les amas granuleux fortement osmiophiles sont peu importants. Néanmoins, le contexte cellulaire de la surcharge n'est pas identique dans les deux syndromes. En effet, dans celui de ROTOR, les altérations cellulaires habituellement décrites sont : un élargissement parfois considérable des espaces intercellulaires avec ouvertures des desmosomes, une stase biliaire assez marquée, une altération du pôle vasculaire de l'hépatocyte avec élargissement de l'espace de DISSE et vacuolisation des cellules de KUPFFER ; le fait le plus marquant est la présence d'altérations mitochondriales très importantes, en particulier d'inclusions lamellaires qui, sur coupe transversale, ont une structure géométrique pseudo-cristalline (ces inclusions ne sont pas spécifiques du syndrome de ROTOR, on les a rencontrées dans des affections telles que hépatite

virale et intoxication saturnine mais dans le cas de cette maladie, elles sont particulièrement nettes).

Pour MINIO, l'examen des prélèvements inclus dans la paraffine montre un parenchyme hépatique d'aspect normal sans aucune pigmentation mais dans des tissus inclus dans du plastique, au microscope optique, il note la présence au sein des hépacocytes d'une quantité importante d'inclusions brunâtres ce que confirme l'examen ultra-structural montrant des inclusions en nombre assez élevé de 0,4 à 1 micron de diamètre, constituées d'agrégats d'un matériel finement granulaire très dense disposé dans une matrice non structurée rappelant l'aspect des lipofuchsines.

La maladie de ROTOR tiendrait à une déficience constitutionnelle de la transférase hépatique avec indifférence de la polarité hépatocellulaire qui libérerait la bilirubine conjuguée en partie vers l'émonctoire biliaire, en partie vers le courant sanguin.

Les différences cliniques entre la maladie de DUBIN-JOHNSON et le syndrome de ROTOR sont :

- Taux plus important de bilirubine non glycuco-conjuguée dans le plasma du sujet atteint d'un ROTOR.

- Tendance à une plus grande rétention de la B S P et surtout absence de la deuxième pente ascendante.

- La B S P retenue dans le plasma était toute sous forme non-conjuguée chez les sujets décrits par SCHIFF.

- Cholécystographie orale possible dans le ROTOR.

- Absence en microscopie optique de pigment ce qui donne un aspect laparoscopique normal au foie.

Beaucoup de ces différences apparaissent être seulement quantitatives. Aussi certains auteurs admettent la possibilité du passage d'une forme à l'autre : la maladie de ROTOR serait le premier stade plus

ou moins capable de s'extérioriser secondairement sous la forme d'un DUBIN-JOHNSON. Trois arguments plaident en faveur de cette hypothèse :

- L'amas de pigment intra-hépatocytaire varie considérablement en quantité d'un cas à l'autre lors de la maladie de DUBIN-JOHNSON : cela suggérerait que ces deux syndromes peuvent représenter des manifestations variées d'un défaut fonctionnel commun.

- MASUDA (56) rapporte l'observation d'un sujet porteur d'un syndrome de DUBIN-JOHNSON qui présente une hépatite sérique ; la biopsie hépatique alors montra que le pigment était très réduit. Les signes cliniques et histologiques se rapprochaient plus d'une maladie de ROTOR et il conclut à l'existence d'une relation héréditaire entre maladie de DUBIN-JOHNSON et syndrome de ROTOR avec possibilité d'une évolution de la première vers le second dans certaines conditions telles une hépatite.

- ARIAS (3) publia trois cas dans une même famille : un frère et sa tante paternelle présentaient une maladie de DUBIN-JOHNSON, l'autre frère était porteur d'un syndrome de ROTOR. Or, ces deux affections sont rares et cette rareté rend hautement improbable l'hypothèse que deux défauts sans aucune relation soient présents indépendamment dans une même famille.

Néanmoins il existe entre ces deux entités des différences. Si ces deux maladies sont étroitement apparentées, il n'y a pas jusqu'à présent de preuve formelle pour admettre qu'il s'agit d'un seul et même syndrome avec des degrés d'expression variables. Tout ce que nous pouvons dire, c'est qu'il semble exister une insuffisance dans la capacité de la cellule hépatique d'excréter des substances variées ; cette insuffisance concerne une plus grande variété de substances dans l'ictère chronique idiopathique que dans le syndrome de ROTOR (non élimination des produits de contraste de la cholécystographie et du pigment hépatique).

Actuellement, nous ignorons si ces deux maladies résultent d'une similitude de déficience métabolique ou si les défauts métaboliques sont

différents dans ces deux formes. Ces dernières peuvent peut-être liées génétiquement de telle sorte que quelques membres d'une famille présentent une insuffisance complète de certains processus métaboliques aboutissant à l'ictère chronique idiopathique alors que d'autres membres de cette même famille manquent moins de ces procédés englobés dans le spectre insuffisant ce qui aboutit au syndrome de ROTOR.

De plus, rien ne prouve que la bilirubine conjuguée, la B S P, les produits de contraste et le pigment soient éliminés par une seule et même voie métabolique.

Aussi, tant qu'aucun argument irréfutable ne sera apporté permettant de rattacher ces deux maladies sous un même syndrome, nous retiendrons les critères originaux de ces deux affections en disant qu'elles sont proches parentes mais non confondables en l'état actuel de nos connaissances du métabolisme intra-hépatique.

De même MINIO (57) concluait d'une étude au microscope électronique à la parenté des trois types de syndromes (maladie de GILBERT, maladie de DUBIN-JOHNSON, syndrome de ROTOR) et sans doute au caractère trop schématique de la classification actuelle, classification que, pour notre part, nous conservons.

III - Pour clore ce chapitre de diagnostic différentiel, il nous reste à évoquer le problème des surcharges hépatiques à "pigment brun" qui posent de nombreuses discussions de signification et de structure.

Normalement, les cellules hépatiques contiennent un petit amas de lipofuchsines qui peut être augmenté dans la cachexie, le cancer, la vieillesse et même occasionnellement chez de jeunes gens en apparence sains. Il peut se voir également après la prise de certains médicaments : analgésique tels que la phénacétine, oestro-progestatifs. Dans ces cas,

les sujets cliniquement peuvent se plaindre d'asthénie, de troubles dyspeptiques, parfois de petits troubles endocriniens et l'examen objectif une hépatomégalie discrète. En microscopie les lipofuchsines prennent l'aspect de fines et poussiéreuses particules en contraste avec les granules grossiers du pigment de la maladie de DUBIN-JOHNSON. De plus cet amas n'a pas tendance à prendre l'aspect d'une pigmentation abondante telle que celle de l'ictère chronique idiopathique.

Ce problème de diagnostic est tranché par la clinique (absence d'ictère), la biologie (épreuve de la B S P normale) et l'opacification de la vésicule biliaire possible.

WOLF et ses coll. (80), dans deux familles présentant un syndrome de DUBIN-JOHNSON, constatent des surcharges pigmentaires analogues à celles des lipofuchsines indépendamment de tout ictère et de toute anomalie fonctionnelle hépatique. Pour cet auteur, il s'agirait d'un même trouble métabolique dont seul le degré d'expression varie.

LAGERON (50) admet aussi que les cas de surcharge hépatique à pigment brun sans signes cliniques et biologiques d'accompagnement sont des formes mineures, dégradées du syndrome de DUBIN-JOHNSON.

Pour la même raison que lors de la maladie de GILBERT et surtout du syndrome de ROTOR nous dissocions cette forme de l'ictère chronique idiopathique et conservons des barrières nettes entre ces quatre types d'affection.

Nous terminerons ce chapitre par un tableau rappelant les caractères différentiels des ictères constitutionnels non-hémolytiques.

	Maladie de Criggler-Najjar	Maladie de Gilbert	Maladie de Dubin-Johnson	Syndrome de Rotor
Age de début	Enfance	Jeunes ou adultes	Enfants ou adultes	Néonatal ou enfants
Mode de transmission	Autosomique recessif	Autosomique dominant ?	Autosomique dominant ?	Autosomique dominant ?
Bilirubinémie	Libre	Libre	Mixte	Mixte
Elimination de la BSP	Normale	Normale	Anormale avec 2e pente ascendante	Anormale retardée
Cholecystographe	Normale	Normale	Pas de visua- lisation	Normale
Histologie hépatique	Normale	Normale	Présence d'un pigment	Normale
Evolution	Risque de lésions cérébrales	Bonne	Bonne	Bonne

CHAPITRE III

103

PROBLEMES PATHOGENIQUES

Nous aborderons ce chapitre avec une grande prudence. Après avoir envisagé la nature du pigment intra-hépatique, nous étudierons le mécanisme de l'ictère et ses rapports avec le pigment.

I - NATURE DU PIGMENT INTRA-HEPATIQUE

La nature du pigment n'est pas élucidé de manière formelle et soulève de nombreuses discussions. Nous n'apportons aucun élément nouveau sur ce point. Nous nous contenterons de faire une synthèse des connaissances actuelles avant d'émettre une hypothèse sur la nature de ce pigment.

1 / Caractères physico-chimiques du pigment

La présence de ce pigment à l'intérieur des hépatocytes est un critère pathognomonique de la maladie de DUBIN-JOHNSON. De nombreuses études ont été pratiquées afin de déterminer ses caractères physiques et histochimiques.

a) Propriétés physiques du pigment

A l'état naturel, le pigment apparaît sous la forme de grains de couleur ocre brun d'autant plus sombres qu'ils sont plus volumineux.

La taille des granulations varie de 0,5 à 2 microns ou même plus et elles affectent une forme grossièrement arrondie.

Il est isotrope en lumière polarisée.

La fluorescence en lumière ultra-violette est diversement appréciée : elle est brun sombre pour DUBIN, TAMAKI, WITTEKIND et WOLF, orangée pour CALDERON, faible pour BROWN et GANTER (40) ou absente pour BARTHOLOMEW (7), CHEVREL (28), HAMPERL (41) dans un cas et STEFANOVIC dans quatre cas.

Il est insoluble dans une large variété de solvants polaires et non polaires tels que l'eau, les oxydants forts (eau oxygénée, brome, chlore et acide chlorique), les acides minéraux (acide chlorydrique, acide chromique, acide sulfurique à 5 %), les solvants organiques (acétone, benzène, xylène, toluène, chloroforme, éther sulfurique, alcool éthylique, alcool méthylique absolu, alcool butyrique, alcool propylique et isopropylique) et les bases (potasse à 3 %, soude à 4 % ammoniacale).

b) Propriétés tinctoriales et histochimiques :

Il ne contient pas d'hématine, pas d'acides ribonucléiques (PAPPENHEIM et UNNA), pas de chromatine (FEULGEN), pas de mucopolysaccharides et ne présente pas les bandes caractéristiques d'absorption d'un dipyrrylméthane.

Il présente une absence de coloration avec les réactifs du fer (Pearls, bleu Turnbull, Tirmann et Schmeltzer) et ceux de la bilirubine (Stein et Gemelin).

Il présente une nette affinité pour les colorants basiques : fuchsine basique de Mallory, Giemsa, Bleu de méthylène, Cristal violet et Thionine.

Il est à la fois argentaffine (FONTANA-MASSON) et argyrophile (imprégnation à l'argent selon WILDER, GOMORI et LAIDLAW), il réduit le nitrate d'argent ammoniacal.

L'acido-résistance est variable : nette pour BARTHOLOMEW, et GANTER, faible pour DUBIN et WARMOS ou absente pour d'autres auteurs.

Les granules ont habituellement une réaction positive avec le PAS de SCHIFF bien que le degré de positivité varie d'un cas à l'autre et que même parfois il soit absent (JOSEPH, WEGMANN et WOLF).

Il réduit le ferricyanure ferrique de SCHMORL mais cette réaction est abolie par une oxydation préalable par le permanganate de potassium à 0,5 % pendant 20 minutes.

Il présente une forte basophilie (bleu de toluidine alcoolique).

Il existe apparemment dans le pigment une matrice protéique.

Vis-à-vis des colorants des graisses, il se comporte de façon variable : affinité négligeable ou nulle pour l'Oil Red O, toutefois JOHN et KNUDTSON (46) apportent une forte affinité pour ce colorant sur des coupes fraîches congelés. Il ne prend pas le Soudan III, le Soudan IV ni la coloration de Scharlach. De tous les colorants des graisses seul le Noir Soudan B est capable de démasquer sa composante lipidique et encore cette soudanophilie est-elle inégale.

La coloration de Ziehl pour les céroïdes est négative.

La fuchsine paraldehyde de Gabe lui confère une teinte pourpre violacée.

Ainsi ce pigment ne possède pas de caractères histochimiques constants. Son insolubilité dans les solvants organiques est un obstacle à une extraction qui pourrait permettre une étude complète. L'ensemble de ces propriétés ne paraît caractéristique d'aucune substance bien définie. Cependant les auteurs ont essayé de ranger ce pigment à l'intérieur d'un groupe précis.

DUBIN et JOHNSON ont supposé lors de leur description princeps que ce pigment pouvait représenter un produit dipyrrolique de dégradation de la bilirubine comme par exemple la mesobilifuchsine puis comme résultant du métabolisme des acides aminés.

Aujourd'hui la plupart des observateurs dont DUBIN s'accordent pour ranger ce pigment dans le groupe des chromolipoïdes et plus particulièrement dans celui des lipofuchsines. D'autres auteurs envisagent l'hypothèse de sa nature mélanique.

2 / Etude comparative avec les lipofuchsines

a - Définition des lipofuchsines

Un nombre de pigments insolubles, granulaires et libres de fer, de nature lipidique ont été décrits dans les cellules hépatiques : il en existe trois catégories, les lipochromes, les céroïdes et les lipofuchsines, ces deux dernières étant regroupées par CACCIO sous le terme de chromolipoïdes.

Les lipochromes sont des pigments contenant en solution des hydrocarbures colorés de la série des caroténoïdes. Ils possèdent des caractères de solubilité, des réactions histochimiques et une fluorescence verte en lumière ultra-violette qui leur sont très particuliers et permettent de les éliminer ici.

Les céroïdes ont été reconnus pour la première fois par MARTIN et MORRE en 1936 sous forme d'un pigment acido-résistant et fluorescent observé dans les cornes utérines du rat maintenu à un régime déficient en vitamine E. Ils présentent une coloration jaune, une insolubilité dans les solvants organiques, une soudanophilie, une forte acido-résistance, une argentaphilie, une fluorescence blanc jaunâtre. Beaucoup de ces réactions sont communes avec celles des lipofuchsines classiques. Aussi PEARSE cité par GANTER (40) envisagea une conception uniciste selon laquelle ces pigments dérivent de lipides ou de lipoprotéines par un processus d'oxydation. Les différences observées dans les caractères physiques et chimiques correspondent à une dégradation oxydative plus ou moins avancée. A une extrémité de cette chaîne continue, selon PEARSE, se trouvent les précurseurs lipidiques des pigments dans leur forme originelle puis l'oxydation commence et les caractères physico-chimiques commencent à s'altérer ; la pigmentation se développe, certaines des réactions des graisses oxydées deviennent négatives alors que d'autres se positivisent. Ainsi les produits peu oxydés sont faiblement basophiles, fluorescents ou non, faiblement réducteurs, fortement soudanophiles, acido-résistants ou non tandis que les lipofuchsines très oxydées sont fortement fluorescentes, basophiles, réductrices. Selon cette théorie, actuellement acceptée par la majorité des auteurs, les céroïdes se situent à un stade intermédiaire entre les lipides peu oxydés et les lipofuchsines. Cette conception explique ainsi parfaitement les variations observées d'une façon générale dans les caractères des lipofuchsines d'un organe à l'autre et même à l'intérieur d'une coupe histologique où les

granules peuvent différer par leur aspect et leurs réactions histo-chimiques.

Les lipofuchsines sont constituées d'une matrice protéique et de chaînes plus ou moins polymérisées d'acides gras insaturés possédant des groupes acides et des groupes réducteurs libres. Leur structure chimique a été étudiée par divers auteurs : après hydrolyse acide de ces substances il persiste un résidu de coloration noire insoluble dans les solvants organiques dont ils discutent la nature mélanique ou lipo-protéique hautement insaturée.

Les lipofuchsines sont largement distribuées dans l'organisme ; en effet, il en a été trouvé dans les cellules hépatiques, le muscle cardiaque, les cellules ganglionnaires, les glandes surrénales, les vésicules séminales et les testicules.

Elles sont observées communément chez les vieillards et dans certaines affections prolongées et cachectisantes telles que tuberculose ou cancer d'où leur nom de pigment d'usure, pigment de déchet ou pigment atrophique marron. Cette conception téléologique a été modifiée par BACHMANN cité par LAGERON (60) qui sur une étude portant sur 712 biopsies hépatiques trouva que la quantité de lipofuchsines dépend seulement à l'intérieur de certaines limites de l'âge ; en effet une grande quantité peut en être trouvée chez le sujet jeune et aucune chez le sujet âgé. La formation et la destruction des lipofuchsines seraient ainsi une fonction des cellules hépatiques normales.

b / Rapports entre lipofuchsines et pigment

Le pigment de la maladie de DUBIN-JOHNSON partage avec les lipofuchsines la même distribution centro-lobulaire dans les cellules hépatiques. Le pigment est toutefois beaucoup plus abondant et plus grossier que les fines particules de lipofuchsines qui présentent un aspect poussiéreux.

Du point de vue histochimique, des ressemblances existent entre lipofuchsines et pigment. Ils partagent la soudanophilie, l'argentaphilie, le caractère isotrope en lumière polarisante, la fluorescence brune en lumière ultra-violette, la rétention de la fuchsine basique de Mallory et des autres produits basiques, les réactions positives avec les réactifs de Schiff, la réduction de l'argent ammoniacal et du ferricyanure ferrique de Schmorl. Par contre l'acido-résistance des lipofuchsines contraste avec l'absence de cette propriété dans le pigment.

WEGMANN (79) et CHEVREIL (29) éliminent la nature lipofuchsinique sur l'insensibilité du pigment aux réactions au chrome alun hématoxyline et de Long Ziehl Nielsen, réactions "spécifiques" des lipofuchsines colorées en rouge violet mais GANTER obtient un résultat positif avec ces deux réactions et identique à celles de la lipofuchsine myocardique.

L'ultra-structure des lipopigments est bien connue ; ils sont polymorphes, constitués par la juxtaposition de formations différentes dont les combinaisons en proportion variable expliquent les différences morphologiques. Il y est décrit des plages claires pouvant atteindre 5 à 6 microns, arrondies ou polycycliques de nature lipidique, des granulations sombres très osmiphiles formant soit un fin liseré autour des plages claires soit de volumineux amas, des plages de densité électronique intermédiaire et enfin l'existence en périphérie d'une membrane limitante simple.

ERLICH, HERMANN, NOVIKOFF et ESSNER cités par PAGES admettent une certaine analogie entre les pigments de l'ictère de DUBIN-JOHNSON et les lipofuchsines sans qu'il existe cependant une similitude absolue. En effet, le pigment est plus régulier et dans l'ensemble plus dense aux électrons (existence de moins de zones vacuolaires claires). De même

ICHIDA admet une filiation avec les lipopigments. Pour PAGES (62), certains aspects sont proches de ceux des lipofuchsines en particulier les amas les plus volumineux et riches en vacuoles alors que certaines granulations qui possèdent un aspect homogène et très dense se différencient quelque peu de la physionomie classique des lipofuchsines.

3 / Etude comparative avec les mélanines :

La possibilité d'une nature mélanique a été soulevée dans plusieurs observations.

Une contribution importante à l'hypothèse de la nature mélanique du pigment a été apportée par WEGMANN et CAROLI (79) après étude histo-chimique et spectrographique. Ils publient en 1960 le cas d'un sujet porteur d'une maladie de DUBIN-JOHNSON avec mélanurie inconstante. Ce sujet était aussi atteint d'une lithiase urétérale gauche. Une intervention est pratiquée pour ce calcul et lors de celle-ci ils notent l'aspect noir du foie, déjà remarqué en laparoscopie, ainsi qu'une coloration noire de la rate qui présentait une légère hypertrophie. Un fragment hépatique est prélevé par biopsie et la splénectomie est pratiquée. Cela a permis un examen histo-chimique du fragment hépatique, une extraction et une étude chimique du pigment noir de la rate ainsi que son analyse en spectrographie infra-rouge.

WEGMANN insiste sur le fait que ces études sont pratiquées sur des coupes fraîches congelées immédiatement après prélèvement et non sur des coupes fixées, ce qui aurait pu altérer le pigment. Il note l'existence d'une soudanophilie, élimine la nature lipofuchsinique de la pigmentation sur les résultats négatifs de la réaction de Gomori et de la coloration de Long Ziehl Nielsen. D'après les résultats positifs des réactions au bleu de méthylène et au bleu de Nil, il admet la probabilité d'une nature mélanique. Mais cette mélanogénèse ne s'ordonne pas d'après

un processus enzymatique ayant un substrat tyrosinique (réaction de Millon et action de la tyrosinase négatives). Il s'agit donc d'une mélanogénèse atypique. La réaction de Giemsa modifiée et surtout le blanchiment total de cette réaction par l' H_2S lui permettent de conclure que le pigment, tout au moins ce qu'il appelle le pigment de type II fait de petits amas d'aspect: poussiéreux, est de l'adrénochrome (par adrénochrome, il désigne la mélanine formée par polymérisation de l'adrénochrome et non ce dernier, pigment rouge obtenu par l'oxydation molécule à molécule de l'adrénaline).

Le pigment noir extrait de la rate du malade a les propriétés chimiques des mélanines et un chiffre d'azote total (6,3) voisin du chiffre théorique (7,3) des mélanines de cheveux et de l'adrénochrome.

Enfin, en spectrographie infra-rouge, c'est l'adrénochrome qui se rapproche le plus du pigment extrait de la rate mais sans qu'il y ait correspondance stricte malgré de nombreuses affinités structurales.

Ainsi pour WEGMANN et CAROLI, les études histochimiques, chimiques et spectrographiques pratiquées n'ont pas chacune d'elles une valeur absolue mais elles orientent toutes trois vers la nature mélanique du pigment et parmi les mélanines vers celle de l'adrénochrome.

La nature mélanique du pigment avait été soulevée pour la première fois par BYNUM (16) qui avait publié le cas d'un sujet ictérique depuis 15 ans, présentant les signes histologiques hépatiques d'une maladie de DUBIN-JOHNSON et une mélanurie constante. L'analyse chimique n'avait pas été aussi approfondie que dans le cas de WEGMANN mais elle lui avait permis de conclure à la nature mélanique du pigment, confirmée par 30 histologistes, seul DUBIN avait émis un avis contraire.

LETHINEN et FORTHELIEUS d'une part, MOGENA et ses coll. d'autre part ont eux aussi admis la nature mélanique du pigment sur des données histochimiques comparables.

En spectrographie infra-rouge MASUDA puis CHEVREL estiment que c'est des mélanines que se rapproche le plus le pigment sans qu'il ait cependant superposition absolue.

DUBIN élimine la nature mélanique du pigment sur des réactions histochimiques négatives pour les mélanines et positives pour le pigment : positivité avec les réactifs de Schiff, rétention de la fuchsine basique de Mallory, forte réduction des préparations d'argent diamine, coloration avec le Noir Soudan B et l'Oil Red O sous certaines conditions.

Pour sa part, GANTER discute de la valeur à accorder à la réaction de Giemsa modifiée qui est une des réactions les plus importantes pour WEGMANN qu'il estime caractéristique de l'adrénochrome. Or, cette réaction que GANTER a effectuée en comparaison sur des lipofuchsines cardiaques, a également donné une coloration bleu noir comparable à celle du pigment hépatique.

En analyse ultra-structurale, l'aspect des mélanines est bien connu.

Elles se présentent chez l'homme sous forme de grains ovoïdes d'un diamètre de 0,05 micron et de 0,1 micron de long dont la structure interne varie avec le degré de maturation. Les polymères mélaniques, probablement liés à une protéine, se déposent sur la matrice du pré-mélanosome sous forme d'un matériel homogène de très haute densité électronique. Le pré-mélanosome fibrillaire est la forme la plus jeune (activité tyrosinase importante) dont les fibres longitudinales qui le composent ont une épaisseur de 50 Å. Dans un second temps se surajoute une striation transversale dont la périodicité est de 75 Å, c'est le pré-mélanosome strié. Lorsque le processus de mélanisation est terminé, le granule pigmentaire ne montre plus aucune structure interne décelable ; c'est le mélanosome dense au niveau duquel il n'y a plus d'activité tyrosinase. Enfin, pré-mélanosomes et mélanosomes peuvent se regrouper au sein d'une substance intersticielle plus ou moins dense aux électrons

et s'entourer d'une membrane simple ; c'est le mélanosome strié.

Il ressort de ces observations que, à tous les stades, le complexe mélanine-protéines qui se dépose sur la matrice du prémélanosome se présente comme un matériel très homogène sans formations vacuolaires. Pour PAGES de tels aspects sont loin de l'hétérogénéité du pigment de la maladie de DUBIN-JOHNSON et il lui est impossible d'assimiler ces deux structures. Cependant d'autres auteurs (MUSCATELLO, COPPO (30)) estiment pour leur part que le pigment a une nature mélanique en admettant toutefois la possibilité d'une mélanine anormale.

L'existence d'une mélanurie associée peut également plaider dans le sens d'une nature mélanique du pigment, mais cette anomalie biologique, exceptionnelle et inconstante, ne présente que la valeur d'une constatation et nous ne pouvons fournir aucune explication précise de ce phénomène.

Un dernier argument est fourni par ARIAS (5) sur un élément de pathologie comparée. En effet, la maladie du foie noir du mouton Corriedale mutant est l'équivalent de la maladie de DUBIN-JOHNSON d'un point de vue fonctionnel et morphologique. Ce mouton présente une photosensibilité, une hyperbilirubinémie conjuguée modérée et intermittente, ainsi qu'un foie noir. La photosensibilité résulte d'une rétention de phylloérythrine (dérivé prophyrique de la chlorophylle normalement excrétée dans la bile) dont les taux sont augmentés dans le foie et le sang et diminués dans la bile par rapport au mouton normal. La BSP est retenue dans le plasma sous forme conjuguée, la vésicule ne se visualise pas après injection de la double dose d'acide iodopanoïque nécessaire à l'obtention d'une cholécystographie chez le mouton. Dans les cellules parenchymateuses centro-lobulaires et dans les cellules de Kupffer du foie, la présence de grains pigmentaires était notée alors que le reste de l'architecture hépatique est normal. Le spectre d'absorption en ultraviolet (pic à 265 - 267 millimicrons) ainsi que les réactions histo-

chimiques du pigment sont identiques à celles de la mélanine. Il convient de signaler que, parallèlement à l'étude du pigment du mouton, ARIAS avait isolé et étudié le pigment hépatique de sujets atteints de maladie de DUBIN-JOHNSON et avait conclu à une ressemblance assez marquée dans les résultats. Il pense chez le mouton à un défaut dans l'excrétion hépatique d'un métabolite de la tyrosine, du tryptophane ou de la phénylalanine. Cependant WEGMANN dans son étude déclare que la tyrosine n'est pas à la base de la mélanine constituant le pigment. Pour ARIAS il existe un défaut dans l'excrétion biliaire des métabolites marqués au tritium après administration de ^3H épinéphrine au mouton mutant et l'incorporation de la ^3H épinéphrine dans le pigment hépatique. Pour CAROLI c'est une confirmation de l'hypothèse que la maladie de DUBIN-JOHNSON correspond à une mélanose hépatique.

4 / Discussion

Ainsi, aucun argument n'est définitif soit en faveur d'une nature lipofuchsinique soit en faveur d'une nature mélanique du pigment. Il existe des ressemblances frappantes dans l'un et l'autre cas, mais aucun argument indiscutable.

Les lipofuchsines et les mélanines ont des propriétés communes telles que la basophilie, les caractères réducteurs et la pigmentation bien que souvent les mélanines soient de couleur plus sombre. Les caractères différentiels ne sont que des nuances ; il n'y a pas de frontières bien définies entre ces deux pigments. La principale différence réside dans le blanchiment par les oxydants mais en fait la dépigmentation n'est que plus rapide dans le cas des mélanines.

Les principaux tests de mise en évidence des mélanines ont été édictés à partir de la mélanine cutanée dont l'origine est considérée comme étant l'oxydation de la dopa par la tyrosinase puis par phénomènes de polymérisation. Les études récentes ont montré l'extraordinaire

polymorphisme de ces pigments et il est vraisemblable qu'une mélanine d'une autre origine puisse donner des réactions différentes en particulier s'il s'agit d'une pseudo-mélanine, d'une mélanine formée par l'oxydation de la dopa par les peroxydases (MARSDEN ou de celle formée à partir de l'adrénochrome (RANGIER et WEGMANN). De plus les mélanines comportent in-vivo une coque lipidoprotéique dont on ne peut les séparer sans qu'elles soient profondément modifiées (HAMPERL). Cette enveloppe pourrait empêcher les réactifs histochimiques d'atteindre les pigments faussant ainsi les résultats.

Des restrictions analogues s'imposent pour les lipofuchsines. En effet, les tests sont conçus pour un état physico-chimique déterminé du pigment. Or PEARSE a décrit pour ces dernières une évolution correspondant à une auto-oxydation de lipides plus ou moins complexes ce qui entraîne des modifications constantes de leurs propriétés histochimiques.

Les divergences dans les réactions histochimiques du pigment intra-hépatique peuvent s'expliquer de deux façons :

Il est théorique de penser que tous les cas rapportés ne correspondent pas à une affection unique. Ainsi CAROLI et WEGMANN admettent la possibilité d'une dissociation de la maladie de DUBIN-JOHNSON en considérant leur cas et celui de BYNUM comme un peu à part. Il convient de souligner que ces auteurs avaient dénommé leur maladie "Mélanose hépato-splénique avec ictère chronique à bilirubine indirecte" et ils ne l'avaient rattachée à la maladie de DUBIN-JOHNSON qu'avec la restriction du point d'interrogation présent dans le titre de leur article. Nous ne retiendrons, personnellement, pas cette hypothèse.

En effet, une autre explication paraît plus intéressante à considérer et à admettre. Les pigments observés par les auteurs, s'ils présentent des caractères morphologiques et topographiques comparables, ne seraient pas de nature chimique identique. La maladie de DUBIN-JOHNSON

est une entité anatomo-clinique définie par un certain nombre de caractères mais non sur la nature chimique du pigment qui ne serait qu'un témoin d'une altération métabolique plus générale de la cellule hépatique se traduisant entre autre par l'impossibilité d'excréter la bilirubine par le processus normal. Rien ne prouve que ce trouble métabolique se manifeste dans tous les cas par l'élaboration d'un pigment de constitution chimique identique. Il s'agit d'une substance non toxique pour le foie, comme en témoigne la longue évolution de la maladie, élaborée toujours dans la même région du lobule hépatique et présentant les caractères d'une substance plus ou moins fortement oxydée. On peut ajouter que des caractères communs ou fréquemment rencontrés font penser que les pigments élaborés, s'ils peuvent être de nature variable, seraient assez proches les uns des autres. Aussi beaucoup d'auteurs pensent que dans la maladie de DUBIN-JOHNSON, il faille dissocier deux types de pigments : l'un proche des lipofuchsines, l'autre des mélanines. En effet, il est possible d'admettre que le pigment de la maladie de DUBIN-JOHNSON représente une accumulation de déchets issus des différentes chaînes métaboliques de la cellule hépatique dont le mécanisme est perturbé. Ainsi, les lipofuchsines, mode d'expression le plus habituel de la souffrance hépatocytaire, peuvent très bien coexister avec une substance proche de la mélanine issue d'une erreur du métabolisme intra-hépatocytaire de l'adrénaline. De plus, ASCIONE admet la possibilité que certaines substances issues du métabolisme de la bilirubine pourraient aussi participer à la surcharge.

En faveur de cette hypothèse, PIARD (65) note la grande ressemblance entre les pigments de la maladie de DUBIN-JOHNSON et ceux de la mélanose colique où les études histoquiniques concordent pour établir la dualité des pigments : l'un appartenant au groupe des mélanines, l'autre s'apparentant aux lipofuchsines.

Cette dualité explique parfaitement les différences dans les réactions histochimiques ainsi que dans l'étude ultra-structurale. Nous admettons cette hypothèse de la dualité pigmentaire dans le syndrome de DUBIN-JOHNSON. Il est cependant nécessaire de procéder à de nouvelles études tant sur les lipofuchsines que sur les mélanines, encore très mal connues, avant d'accepter définitivement ce qui n'est encore qu'une hypothèse, cependant très séduisante à envisager.

II - PATHOGENIE DE L'ICTERE

Le mécanisme de l'ictère reste encore hypothétique. Les cellules hépatiques captent normalement la bilirubine libre et effectuent sa conjugaison avec l'acide glycuronique. L'activité de la glycuronyl-transférase n'est pas déficitaire (ARIAS, SCHOENFIELD et coll.). Le déficit hépatique se manifeste dans des difficultés d'excrétion comme en témoignent les cinq signes suivants : difficulté dans l'excrétion de la bilirubine conjuguée entraînant une accumulation de cette bilirubine dans le sérum et un rejet dans les urines de cette forme hydrosoluble, présence accrue d'urobilinogène dans les urines, non visualisation de la vésicule biliaire en cholécystographie, rétention de la B S P et accumulation du pigment dans les cellules hépatiques. Il se produirait un retour partiel du matériel conjugué dans le courant sanguin lié peut-être à des difficultés de transport dans les canalicules biliaires. L'absence d'obstacle sur les voies biliaires semble prouver que la rétention se fait au niveau de la cellule hépatique.

Nous sommes ainsi amené à envisager dans cette affection deux grands mécanismes physiopathologiques ; tout d'abord un trouble de la sécrétion de la bilirubine conjuguée, expliquant l'ictère et l'impossibilité d'opacifier les voies biliaires, remarquablement mis en évidence

par l'apreuve à la B S P et confirmé par l'examen ultra-structural : les capillicules biliaires dont les microvillosités ont parfois disparu ne renferment jamais de matériel biliaire et l'existence d'une stase biliaire très discrète dans la cellule hépatique suggère la possibilité d'une régurgitation de la bilirubine conjuguée dans le courant circulaire par le pôle vasculaire qui présente des anomalies fréquentes.

Ensuite les perturbations secondaires des différentes voies métaboliques de la cellule hépatique seraient la conséquence du trouble sécrétoire. Les altérations des organites cytoplasmiques (mitochondries, reticulum lisse) et la surcharge pigmentaire pourraient en être les témoins. Ainsi le trouble de l'excrétion hépatique fondamental serait primitif et le pigment, témoin de l'affection, serait retenu en plus ou moins grande quantité selon les cas. Pour CAROLI les phénomènes de rétention seraient la conséquence de la surcharge pigmentaire elle-même due à un vice métabolique non déterminé donc le trouble de l'excrétion serait secondaire à la surcharge en pigment.

Il reste à expliquer la cause exacte de ce trouble sécrétoire. La plupart des auteurs envisage l'hypothèse d'un défaut enzymatique nécessaire à l'excrétion de la B S P, des colorants et de la bile que ce défaut soit congénital ou acquis.

Le caractère souvent familial de la maladie retrouvé dans 30 % des cas est en faveur d'un défaut enzymatique congénital de même que le début très fréquent de la maladie à la naissance ou chez le jeune (appelons que les 2/3 des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 20 ans). BUTT (15) a tenté de préciser le mode de transmission en étudiant une famille de manière très complète mais l'existence de cas absolument latents rend ces recherches difficiles. Toutefois, il pense avec d'autres auteurs à une transmission sur un mode dominant autosomique.

Un élément de pathologie comparée fournit un argument supplémentaire à la théorie enzymatique. Certaines intoxications végétales de

la brebis donnent un tableau anatomo-clinique comparable à celui de la maladie de DUBIN-JOHNSON. Les troubles disparaissent après suppression du toxique agissant comme inhibiteur enzymatique (travaux de GABILAN (39)).

De même chez l'homme ce trouble peut être acquis. En effet, une sous-alimentation en protides précède parfois l'apparition du syndrome et on peut supposer que ce régime déficient soit à l'origine d'une insuffisance fonctionnelle partielle du foie et de l'accumulation dans les hépatocytes d'un pigment semblable à la lipofuchsine des cellules hépatiques au cours de la cachexie. A la faveur de cette opinion plaide le fait que ce syndrome rare en Europe est plus fréquent en Israël où la déficience en protides animaux dans le régime alimentaire se rencontre plus souvent. De même STEFANOVIC a publié trois cas où les sujets étaient originaires d'une contrée de Yougoslavie dans laquelle la population consomme très peu de protides animaux.

Nous pouvons mettre en parallèle la maladie de Gilbert et celle de DUBIN-JOHNSON qui représentent deux exemples de défauts génétiques dans les fonctions hépatiques. Dans la première, il existe un déficit dans la conjugaison de la bilirubine libre tandis que dans la seconde la conjugaison aboutit à une bilirubine directe normale mais le défaut est dans l'excrétion de cette bilirubine.

Dans ces deux maladies, le foie essaye de compenser le déficit excrétoire et cet équilibre délicat est facilement rompu par des stress métaboliques qui amènent un accroissement de travail à un foie déjà déficient. Cela explique pourquoi de nombreuses maladies apparamment sans rapport et des stress peuvent déclencher une poussée ictérique.

Ces deux maladies semblent représenter des défauts innés ou acquis de fonctions hépatiques hautement spécifiques et probablement limités.

Le caractère fluctuant de l'ictère semble indiquer une possibilité de récupération spontanée des capacités sécrétoires de la cellule hépatique.

III - RELATION ENTRE LE PIGMENT INTRA-HEPATIQUE ET L'ICTERE

L'abondance du pigment variable d'un cas à l'autre est constante chez le même sujet. L'intensité de la surcharge pigmentaire reste identique et ne s'accroît pas avec le temps. L'absence de corrélation entre l'ictère et l'importance quantitative du pigment est admise. L'intensité de la poussée ictérique n'a aucun rapport avec la quantité intra-hépatocytaire du pigment. De même le rôle direct du pigment dans la genèse de l'ictère est nié. L'hypothèse habituelle interprète la surcharge pigmentaire intra-cellulaire comme le témoignage histologique d'un trouble fondamental de l'excrétion hépatique. Les anomalies de l'épuration de la B S P, le trouble d'élimination de corps iodés utilisés en radiologie biliaire font penser que ce trouble ne se limite pas à la bilirubine conjuguée. L'accumulation excessive du pigment ne serait alors que l'une des expressions d'une maladie hépatique pluri-rétentionnelle, un témoin constant et très utile pour le diagnostic mais n'en ayant pas moins la signification d'un élément contingent.

Cette conception ne résoud toutefois pas tous les problèmes et de nombreux points dans la pathogénie de la maladie de DUBIN-JOHNSON restent obscurs et nécessiteront de nouvelles études.

C O N C L U S I O N S

La maladie de Dubin-Johnson dont nous publions une observation se définit comme un ictère constitutionnel non hémolytique par anomalie du métabolisme de la bilirubine.

Cette entité, rare, mais non exceptionnelle, affecte le sujet jeune (90 % des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 30 ans) aussi bien du sexe masculin que féminin de n'importe quelle race et sur tous les continents.

Les critères fondamentaux du diagnostic sont :

Une hyperbilirubinémie en général modérée de type mixte avec prédominance de la forme conjuguée représentant habituellement les 2/3 de la bilirubine totale.

Une courbe d'épuration de la B S P objectivant une rétention exagérée du colorant à la 45ème minute et surtout une réascension secondaire de son taux sérique par trouble de l'excrétion de la B S P conjuguée avec les amino-acides constituants du glutathion.

Une absence habituelle de visualisation de la vésicule biliaire aussi bien par cholecystographie orale que par cholangiographie intra-veineuse alors que le tubage duodénal montre une sécrétion de bile normale et que les voies biliaires sont libres de tout obstacle.

L'existence en laparoscopie d'un foie de couleur très foncée par présence à l'intérieur des hépatocytes d'un pigment anormal adoptant une topographie centro-lobulaire.

L'évolution à long terme est bénigne : il n'existe aucune altération hépatique évolutive. Les affections intercurrentes et les stress physiques jouent un grand rôle dans le déclenchement des poussées ictériques. En dehors de celles-ci le sujet mène une vie parfaitement normale. Aucune thérapeutique n'est efficace.

Nous insistons sur la valeur des renseignements fournis par la laparoscopie et la ponction-biopsie hépatique. Ces deux examens permettent d'éliminer un ictère mécanique fréquemment confondu avec la maladie de Dubin-Johnson. La maladie de Gilbert se différencie facilement par son hyperbilirubïnémie de type exclusivement libre, et un foie normal en laparoscopie. Dans le syndrome de Rotor, affection très proche de l'ictère chronique idiopathique, le foie est également libre de pigment.

Ainsi tout ictère qui n'a pas fait la preuve exacte de son étiologie doit être soumis à l'examen laparoscopique.

La nature du pigment intra-hépatique n'est pas élucidée de façon formelle ; il semble qu'il existe deux types pigmentaires coexistant l'un proche des lipofuchsines, l'autre des mélanines.

La pathogénie de l'ictère est très mal connue et soulève de nombreuses discussions. Elle résiderait dans un trouble de l'excrétion hépatique par absence congénitale ou acquise d'une enzyme encore inconnu à l'heure actuelle. Le pigment ne joue aucun rôle dans la genèse de l'ictère.

Outre son intérêt de pathologie générale et les discussions qu'elle soulève, la maladie de Dubin-Johnson doit être connue du médecin qui la suspectera sur l'aspect de la courbe d'épuration de la BSP, qui la confirmera par la laparoscopie et la ponction-biopsie hépatique et qui évitera ainsi bien des laparotomies inutiles avec le diagnostic erroné d'ictère mécanique.

Le Président de la Thèse :

Professeur M. LEVRAT

VU, le Directeur de
l'U.E.R. Alexis-Carrel,

Professeur C. GIROD

VU, et permis d'imprimer
LYON, le 7 avril 1972

Le Premier Vice-Président de
l'Université, Président du Comité de
Coordination Médicale,

R. TOURAINE

B I B L I O G R A P H I E
=====

- 1 - AGNOLUCCI T., ZENEROLI L.- Dimostrazione biotica dell' instaurarsi della sindrome di Dubin-Johnson.
Minerva medica, 1969, 60, 2205-2215.
- 2 - ANDRE J. - Le syndrome de Dubin-Johnson
La clinique, 1959, 54, 239-240.
- 3 - ARIAS I.M. - Studies of chronic familial non-hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum with and without an unidentified pigment in the liver cells.
Am. J. Med., 1961, 31, 510-518
- 4 - ARIAS I.M. - Chronic familial non hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum.
Gastroenterology, 1962, 43, 588
- 5 - ARIAS I.M., BERNSTEIN L., TOFFLER R., BEN EZZER J.- Biliary and urinary excretion of metabolites of 3H epinephrine in mutant Corriedale sheep with hepatic pigmentation
Gastroenterology, 1965, 48, 495.
- 6 - ASKIRELLI E., BRANDSTETTER S., FELLICI M. - Ictère chronique idiopathique.
Rev. med. chir. Mal. foie, 1960, 35, 123-132
- 7 - BARTHOLOMEW L.G., DEARING W.H., BAGGENTOSS A.H. - Jaundice associated with lipochrome pigmentation of the liver : Dubin-Johnson syndrome.
Gastroenterology, 1957, 33, 302-307
- 8 - BEL A., VAUZELLE J.L., CHAPUIS H., LEUNG T.K., PATRICOT L.M., GIRARD M. - La maladie de Dubin-Johnson. A propos d'une observation inédite avec étude en microscopie électronique des inclusions hépatocytaires.
Journal de Med. de Lyon, 1971, 52, 1743-1753
- 9 - BEN EZZER J. - Abnormal excretion of the isomers of urinary coproporphyrins by patients with Dubin-Johnson syndrome in Israël.
Clin. SCI. 1971, 40, 17-30

- 10 - BLANCK C. - Chronic idiopathic jaundice (Dubin-Johnson syndrome) in three sisters.
Acta paediat. Scand. 1966, 55, 329-336
- 11 - BONNET J.L. - Ictère de Dubin-Johnson. Maladie de Gilbert.
Progrès med., 1962, 90, 24
- 12 - BRETTE R., TOLOT F., TISSOT A., BRYON P. - A propos de deux cas de maladie de Dubin-Johnson.
Arch. mal. app. dig., 1964, 53, 727-735
- 13 - BRISBOIS P. - Données de la littérature concernant l'étude clinique biologique et anatomique de la maladie de Dubin-Johnson
Rev. med. chir. des mal. foie, rate et pancréas 1960, 35, 63-74
- 14 - BROWN L., SHNITKA T. - Constitutional non hemolytic jaundice with "lipochrome" hépatosis (Dubin-Sprinz disease).
Am. j. med., 1956, 21, 292-299.
- 15 - BUTT R., ANDERSON E., FOULK W., BAGGENSTOSS A., SCHOENFIELD L., DICKSON E. - Studies of chronic idiopathic jaundice (Dubin-Johnson syndrome). Evaluation of a large family with the trait.
Gastroenterology 1966, 51, 619-630.
- 16 - BYNUM W.T. - Mavero-hepatic icterus (black-liver jaundice).
Gastroenterology, 1957, 33, 97-104
- 17 - CABANNE F., COUDERC P. - Mélanose colique généralisée idiopathique
Etude anatomo-clinique et histochimique d'une observation.
Ann. d'ana-path., 1963, 8, 609-626
- 18 - CALLARD P. - Etude cytochimique et ultra-structurale du pigment d'un cas de maladie de Dubin-Johnson.
Virchows arch. (Zellpathol.), 1971, 7, 63-77
- 19 - CAMPBELL M., KOLARS C., COE J., HOFFBAUER F. - Dubin-Johnson syndrome in elderly men ; report of three cases.
Am. J. med., 1956, 21, 133-134
- 20 - CAROLI J. - Ictère chronique idiopathique à bilirubine directe avec pigment hépatique et splénique soi-disant indéterminée
Rev. med. chir. des mal. du foie, rate et pancréas, 1960, 35, 57-62

- 21 - CAROLI J., JULIEN C., POUSSET J.L. - La maladie de Dubin-Johnson, mélanose hépatique ; évolution des idées.
Rev. med. chir. des mal. du foie, 1965, 40, 133-158
- 22 - CATTAN R., ACAR J., RANGIER M., JOUBAUD A., HABIB R. - Maladie de Dubin-Johnson avec mélanurie
Sem. hop. Paris, 1960, 36, 3019-3021
- 23 - CAZAL P., MIROUZE J. - Le syndrome ictère.
Encyclo. medico-chir., foie, 7014, A 10, 10-1961
- 24 - CENTA A. - Familial chronic non hemolytic jaundice (Dubin-Johnson syndrome)
Clinical and histological study in a premature twin. Pathologica 1967, 59, 35-41.
- 25 - CHARBONNIER A., BRISBOIS P. - Note sur l'épuration de la B S P dans l'ictère de Dubin-Johnson
Rev. med. chir. des mal. du foie, 1960, 35, 75-78
- 26 - CHARBONNIER A., BONNEVILLE B., BRISBOIS P., CAROLI J. - Ictère mixte idiopathique à poussées successives.
Sem. Hop. Paris, 1960, 36, 1781-1790
- 27 - CHATAING B. - La bilirubine et son métabolisme. Données physiopathologiques. Applications cliniques
Cahiers med. lyonnais, 1971, 47, 4551-4558
- 28 - CHEVREL L., FERRAN B., KERISIT J. - Etude histochimique, chimique et spectrographique du pigment hépatique de la maladie de Dubin-Johnson
Arch. d'ana-path., 1966, 14, 260-263
- 29 - CHEVREL B., LEMONNIER F., CAROLI J. - Pente d'épuration ascendante de la B S P. Signification diagnostique et physio-pathologique.
Presse med., 1969, 77, 1935-1938
- 30 - COPPO M., AGMOLUCCI M.T., MUSCATELLO U. - Syndrome de Dubin-Johnson
Rev. Med. chir. des mal. du foie, 1965, 40, 127-132
- 31 - DE OYA J.C., AGUIRE M. - Enfermedad de Dubin-Johnson
Rev. Clin. Esp., 1958, 69, 308-312

- 32 - DU J., ROGERS A. - Dubin-Johnson syndrome : a family with three affected sisters.
Canad. med. ass. J., 1967, 97, 1225-1226
- 33 - DUBIN I.N., JOHNSON F.B. - Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells.
Medicine, 1954, 33, 151-198
- 34 - DUBIN I.N. - Chronic idiopathic jaundice
A review of fifty cases.
Am. J. med., 1958, 24, 268-292
- 35 - DUBIN I.N. - Rottr's syndrome and chronic idiopathic jaundice.
Arch. intern. med., 1962, 110, 823.
- 36 - DUBIN I.N., JOHNSON F.B. - Dubin-Johnson syndrome : a family with three affected sisters.
Canad. med. ass. J., 1967, 96, 1225-1226
- 37 - FAUVERT R., BENHAMOU J.P. - Les ictères à bilirubine libre.
Revue du praticien, 1960, 10, 831-850
- 38 - FELDMANN G. - The ultrastructure of the liver in patients with chronic idiopathic jaundice
Munch. med. wschr., 1970, 122, 1725-1730
- 39 - GABILAN J.C. - Les affections par déficit enzymatique hépatique héréditaire chez l'enfant.
Progrès médical, 1962, 90, 693-706
- 40 - GANTER P. - Le pigment hépatique de la maladie de Dubin-Johnson
Ann. d'ana-path., 1963, 8, 541-570
- 41 - HAMPERL H. - Chronischer nichthämolytischer ikterus mit ablagerung eines eigentümlichen pigmentes in der leber.
Klin. wschr., 1957, 35, 177-179
- 42 - HOFSTETTER J.R. - Deux aspects atypiques de maladie de Dubin-Johnson : association à une hépatite persistante et forme latente.
Acta hepato-splen., 1967, 14, 199-209

- 43 - HORNECKA J. - Dubin-Johnson syndrome and pregnancy.
Z. Ges. Inn. med., 1969, 23, 828-830
- 44 - HUNTER F., SPARKS R., FLINNER R. - Hepatitis with resulting mobilization of hepatic pigment in a patient with Dubin-Johnson syndrome.
Gastro-enterology, 1964, 47, 631-635
- 45 - HUSSON R. - Les bilirubines sanguines
Cours médical, 1970, 92, 8732-8738
- 46 - JOHN G.G., KNUDTSON K.P. - Chronic idiopathic jaundice ; two cases occurring in siblings with histochemical studies.
Amer. J. med., 1965, 21, 138-142
- 47 - JOHNSON F.B., DUBIN I.N. - Excessive lipochrome pigment in liver cells in constitutional hyperbilirubinemia.
Amer. J. path., 1953, 29, 585-586
- 48 - JOSEPH R., NEZELOF C., JOLY J.C. - Ictère chronique idiopathique type Dubin-Johnson
Sem. hop. Paris Ann. ped., 1959, 6, 2116-2122
- 49 - KERMAREC J. - Etude histopathologique et ultra-structurale d'un cas de maladie de Dubin-Johnson
Marseille med., 1970, 107, 493-498
- 50 - LAGERON A., PARAF A., TRAD J., DESCHE S. - Les surcharges hépatiques à "pigment brun". Le problème des lipofuchsines
Rev. med. chir. des mal. du foie, rate et pancreas, 1968, 43, 55-72
- 51 - LEFEVRE J.P. - Les ictères chroniques idiopathiques par altération du métabolisme de la bilirubine. Maladie de Dubin-Johnson et syndrome de Rotor
Presse médicale, 1961, 69, 346-347
- 52 - LEVRAT M., BRETTE R., TISSOT A., TRUCHOT R., MOULINIER B. - Ictère chronique type Dubin-Johnson avec mélanurie.
Lyon médical, 1964, 96, 1127-1142

- 53 - MAGNENAT P., MINIO F. - Les ictères idiopathiques chroniques
Etude ultra-structurale et remarques pathogéniques.
Schweize. mediz. woch., 1967, 97, 1102-1105.
- 54 - MAGNENAT P., MINIO F., GAUTIER A. - Remarques sur les mécanismes
des ictères idiopathiques chroniques.
Soc. med. des hop. Paris, 1967, 118, 65-74.
- 55 - MAN DEMA E., DE FRAITURE W.H., NIEWEG H.O., ARENDS A. - Familial
chronic idiopathic jaundice (Dubin-Sprinz disease) with a note
on bronsulphtalein metabolism in this disease.
Amer. J. Med., 1960, 28, 42-50.
- 56 - MASUDA H. - On the relation between Dubin-Johnson syndrome and
Rotor type. A case of Dubin-Johnson syndrome with serum
hepatitis.
Rev. Int. d'hépatologie, 1965, 15, 1227-1232
- 57 - MINIO F., MAGNENAT P., GAUTIER A. - L'ultra-structure du foie
humain lors d'ictères non hémolytiques chroniques congénitaux.
Rev. int. d'hépatologie . 1966, 16, 323-329.
- 58 - MORITA M. - Intraveinuous cholecystography and metabolism of
Meglumine Iodopamide (Biligradin) in Dubin-Johnson syndrome.
Radiology, 1971, 99, 57-60.
- 59 - MUSCATELLO U. - The Dubin-Johnson syndrome : an electron microscopic
study on the liver cells.
Acta hepatosplen., 1967, 14, 162-170
- 60 - OLIVA H. - Histochemistry and ultrastructure of Dubin-Johnson
disease
Rev. clin. esp., 1968, 110, 397-406
- 61 - OPPERMAN A., CARBILLET J.P., GISSELBRECHT H., PAGEAUT G., CLEMENT D.-
Syndrome de Dubin-Johnson : données ultrastructurales.
Sem. hop. Paris, 1971, 47, 2721-2727
- 62 - PAGES A., BALDET P. - Le syndrome de Dubin-Johnson
Ann. d'ana-path., 1969, 14, 77-106

- 63 - PARIS J.C. - Maladie de Dubin-Johnson
Lille medical, 1969, 14, 623-628
- 64 - PERREAU P. - Deux cas de maladie de Dubin-Johnson
Rev. franç. de gastro-entero., 1967, 31, 49-53
- 65 - PIARD A., COMBET J., CABANNE F., MICHIELS R., FERRY C. - Maladie de Dubin-Johnson
Rev. lyon. de médecine, 1968, 17, 491-499
- 66 - SALLET J. - Ictère chronique idiopathique de Dubin-Johnson.
Un nouveau cas comportant de la mélanurie.
Bull. et Mem. soc. med. hop. Paris 1961, 17, 761-770
- 67 - SCHILLINGER R. - Dubin-Johnson syndrom.
Med. klin., 1967, 62, 161-166
- 68 - SCHOENFIELD L., MAC GILL, HUNTON, FOULK W., BUTT R. - Studies of chronic idiopathic jaundice (Dubin-Johnson). Demonstration of hepatic excretory defect.
Gastroenterology, 1963, 44, 101-111
- 69 - SHANI M. - Sulfobromophtalein tolerance test in patients with Dubin-Johnson syndrome and their relatives.
Gastroenterology, 1970, 59, 842-847
- 70 - SOSOVEC V. - Die familiäre benigne konjugierte hyperbilirubinämie mit pigmentablagerung in der leber (Dubin-Johnson syndrom). Beschreibung von 4 fällen bei geschwistern.
Zeitsch. ges. inn. medizin 1971, 18, 596-599
- 71-SPRINZ H., NELSON R.S. - Persistent non hemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome-like pigment in liver cells.
Ann. inter. med., 1954, 41, 952-962
- 72 - STEFANOVIC S., NESKOVIC B., SOVIN S., MILOSAVLJEVIC A., DESANKA P. - L'ictère chronique avec pigment d'origine inconnue dans les hépatocytes.
Rev. intern. d'hépatologie 1958, 8, 413-419.
- 73 - STRICK W.O., HAIWALD L. - Klinik und laparoskopischer befund des chronischen idiopathischen ikterus (Dubin-Johnson)
Med. welt., 1967, 40, 2344-2346.

- 74 - SURRENTI C. - The Dubin-Johnson syndrome. Pathogenetic elements studied in several personal cases.
Arch. de vecchi anat. patho., 1968, 52, 521-543
- 75 - TERRIS G. - Le syndrome (ou maladie ?) de Dubin-Johnson
Encyclo. med. chir., Foie, 7015, A 10, 11 - 1966.
- 76 - TOLOT F., BRYON P.A. - Ictère chronique type Dubin-Johnson
Lyon medical, 1965, 97, 71-81
- 77 - VACHON A., TETE R., BARTHE J., KRESSMANN P., RAFFIER A. - L'ictère cholestatique bénin récidivant idiopathique : syndrome de Summerskill
Lyon medical, 1972, 227, 303-309
- 78 - VARMA R.R. - A case of the Dubin-Johnson syndrome complicated by acute hepatitis
Gut, 1970, 11, 817-821
- 79 - WEGMANN R., RANGIER M., ETEVE J., CHARBONNIER A., CAROLI J. - Mélanose hépato-splénique avec ictère chronique à bilirubine directe : maladie de Dubin-Johnson? Etude clinique et biologique de la maladie. Etude histochemique, chimique et spectrographique du pigment anormal.
Sem. Hop. Paris, 1960, 36, 1761-1781.
- 80 - WOLF R.L., PIZETTE M., RICHMAN A., DREELING D., JACOB W., FERNANDEZ O., POPPER H. - Chronic idiopathic jaundice. A study of two afflicted families.
Am. J. med., 1960, 28, 32-41

PLAN d' ETUDE.
=====

INTRODUCTION	1
OBSERVATION	7
CHAPITRE I - Tableau clinique, biologique et anatomique de la maladie de Dubin- Johnson	13
I - ETIOLOGIE	14
II - CLINIQUE	15
III - SIGNES BIOLOGIQUES	19
IV - TUBAGE DUODENAL	26
V - DONNEES RADIOLOGIQUES	26
VI - DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES	27
VII - THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIC	35
CHAPITRE II - Diagnostic différentiel de la maladie de Dubin-Johnson	38
I - DIAGNOSTIC D'UN ICTERE CONSTITUTIONNEL NON HEMOLYTIQUE	39
II - DIAGNOSTIC PARMI LES ICTERES CONSTITU- TIONNELS NON HEMOLYTIQUES	43
- A bilirubine libre : maladie de Criggler-Najjar - Maladie de Gilbert	
- A bilirubine mixte : syndrome de Rotor	
III - SURCHARGES HEPATIQUES A PIGMENT BRUN	50
CHAPITRE III - Problèmes pathogéniques	53
I - NATURE DU PIGMENT INTRA-HEPATIQUE	54
Caractères physico-chimiques	
Etude comparative avec les lipofuchsines	
Etude comparative avec les mélanines	
Discussion	
II - PATHOGENIE DE L'ICTERE	67
III - RELATION ENTRE LE PIGMENT INTRA-HEPATIQUE et L'ICTERE ,	70
CONCLUSIONS	70 bis
BIBLIOGRAPHIE	71 bis

